Corp fructifer mixobacterii

Moleculele de mixobacterii se diferențiază într-un corp fructifer matur, care produce mixospori împachetati în sporangioli.

1 pm

Sporangiol

Mixospori

Movile Agregate de celule se adună într-o movilă – un corp fructifer timpuriu.

Ciclul vegetativ de creștere Mixobacterii vegetative sunt mobile prin alunecare, formând urme vizibile de slime.

Germinaţie

Mixosporii germinează și formează celule vegetative gram-negative, care se divid pentru a se reproduce.

Agregare

În condiții favorabile, celulele vegetative roiesc în locații centrale, formând o agregare.

Mixospori

Mixosporii sunt celule rezistente în repaus eliberate din sporangioli în condiții favorabile.

Figura 11.11 Mixococali.

_'^J] Care este stadiul de hrănire a acestui organism?

Mixococali

în edițiile anterioare ale Manualului lui Bergey, Myxococcales au fost clasificate printre bacteriile fructifere și alunecare. Ele ilustrează cel mai complex ciclu de viață al tuturor bacteriilor, din care o parte este prădătoare asupra altor bacterii.

Myxococcus Celulele vegetative ale mixobacterii (ynyxo = mucus nazal) se deplasează prin alunecare și lasă în urmă o urmă de slime. Myxococcus xanthus (micks-d-kok'kus zan'thus) și M. fulvus (ful'vus) sunt reprezentanți bine studiati ai genului. Pe măsură ce se mișcă, sursa lor de nutriție este bacteriile pe care le întâlnesc, lizează enzimatic și digeră. Un număr mare de acești microbi gram-negativi se agregează în cele din urmă (Figura 11.11). Acolo unde celulele în mișcare se adună, ele se diferențiază și formează un corp fructifer macroscopic care conține un număr mare de celule de repaus numite mixospori. Diferențierea este de obicei declanșată de nutrienți scăzuti. În condiții adecvate, de obicei o schimbare a nutrienților, mixosporii germinează și formează noi celule vegetative de alunecare. S-ar putea să observați asemănarea cu ciclul de viață al mucegaiurilor celulare eucariote din figura 12.22 (pagina 344).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Realizați o cheie dihotomică pentru a distinge deltaproteobacteria descrisă în acest capitol. 11-4

Proteobacteria Epsilon

Epsilonproteobacterii sunt baghete subțiri gram-negative care sunt elicoidale sau curbate. Vom discuta cele două genuri importante, ambele sunt mobile prin intermediul flagelilor și sunt microaerofile.

Campylobacter Membrii genului Campylobacter (kam'pi-lo-bak-ter) sunt vibrioni microaerofili; fiecare celulă are câte un lagel • polar. O specie de Campylobacter, C. cetus (fe'tus), provoacă avort spontan la animalele domestice. O altă specie, C. jejuni (je-ju'ni), este o cauză principală a focarelor de boli intestinale transmise prin alimente.

Helicobacter Membrii genului Helicobacter sunt tije microaerofile curbate cu flageli multipli. Specia Helicobacter pylori (he'lik-d-bak-ter pi-lor'e) a fost identificată ca fiind cea mai frecventă cauză a ulcerelor peptice la oameni şi o cauză a cancerului de stomac (Figura 11.12; vezi şi Figura 25.13 la pagina 725).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Realizați o cheie dihotomică pentru a distinge epsilonproteobacteria descrisă în acest capitol. 11-5

Cum diferă bacteriile elicoidale de spirochete?

Bacteriile Gram-pozitive

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

11-6 Diferențiați genurile de firmicutes descrise în acest capitol prin desenarea unei chei dihotomice.

11-7 Diferențiați actinobacteriile descrise în acest capitol prin desenarea unei chei dihotomice.

Bacteriile gram-pozitive pot fi împărțite în două grupe: cele care au un raport G + C ridicat și cele care au un raport G + C scăzut (vezi „Acizi nucleici", pagina 44). Pentru a ilustra variațiile raportului G + C, genul Streptococcus are un conținut scăzut de G + C de 33 până la 44%; iar genul Clostridium are un conținut scăzut de 21 până la 54%. Incluse cu bacteriile gram-pozitive, cu G+C scăzute sunt micoplasmele, chiar dacă nu au un perete celular și, prin urmare, nu au o reacție Gram. Raportul lor G + C este de 23 până la 40%.

În schimb, actinomicetele filamentoase din genul Streptomyces au un conținut ridicat de G + C de 69 până la 73%. Bacteriile Gram-pozitive cu o morfologie mai convențională, cum ar fi genurile Corynebacterium și Mycobacterium, au un conținut de G + C de 51 până la 63% și, respectiv, 62 până la 70%.

Aceste grupări bacteriene sunt plasate în phyla separate, Firmicutes (raporturi G + C scăzute) și Actinobacteria (raporturi G + C ridicate).

Firmicutes (G scăzut + G

bacterii gram-pozitive)

Bacteriile gram-pozitive G + C scăzute sunt atribuite filumului Firmicutes. Acest grup include bacterii importante care formează endospori, cum ar fi genurile Clostridium și Bacillus. De asemenea, de o importanță extremă în microbiologia medicală sunt genurile Staphylococcus, Enterococcus și Streptococcus. În microbiologia industrială, este bine cunoscut genul Lactobacillus, care produce acid lactic. Micoplasmele, care nu posedă perete celular, se găsesc și în acest filum.

Ce caracteristică fiziologică a Clostridium îl face o problemă în contaminarea rănilor profunde?

Clostridiales

Clostridium Membrii genului Clostridium (klos-tri' de-um) sunt anaerobi obligatorii. Celulele în formă de baston conțin endospori care de obicei dilată celula (Figura 11.13). Formarea endosporilor de către bacterii este importantă atât pentru medicină, cât și pentru industria alimentară, datorită rezistenței endosporilor la căldură și la multe substanțe chimice. Bolile asociate cu Clostridia includ tetanosul (pagina 621), cauzat de C. tetani (te'tan-e); botulismul (pag. 622), cauzat de C. botulinum (bo-tu-li'num); și gangrena gazoasă (pag. 652), cauzată de C. perfringens (per- frin'jens) și alte clostridii. C. perfringens este, de asemenea, cauza unei forme comune de diaree alimentară. C. difficile (dif'fi-se-il) este un locuitor al tractului intestinal care poate provoca o diaree gravă (pag. 726). Acest lucru se întâmplă numai atunci când terapia cu antibiotice modifică microbiota intestinală normală, permițând creșterea excesivă de către C. difficile care produce toxine.

Epulopiscium Biologii au considerat de mult timp bacteriile ca fiind mici prin necesitate, deoarece le lipsesc sistemele de transport de nutrienți folosite de organismele mai mari, eucariote și pentru că depind de difuzia simplă pentru a obține nutrienți. Aceste caracteristici ar părea să limiteze în mod critic dimensiunea. Așadar, când un organism în formă de trabuc care trăiește simbiotic în intestinul peștelui-chirurg de la Marea Roșie a fost observat pentru prima dată în 1985, a fost considerat a fi un protozoar. Cu siguranță, dimensiunea sa sugera acest lucru: organismul era la fel de mare ca 80 pm x 600 pm - peste o jumătate de milimetru în lungime - suficient de mare pentru a fi văzut cu ochiul liber (Figura 11.14). În comparație cu bacteria

familiară E. coli, care are aproximativ 1 pm x 2 pm, acest organism ar fi de aproximativ un milion de ori mai mare în volum.

De ce Epulopiscium nu este în același domeniu cu Paramecium?

O investigație ulterioară a noului organism a arătat că anumite structuri externe considerate a semăna cu cilii protozoarelor erau de fapt similare cu flagelii bacterieni și nu aveau un nucleu închis în membrană. Analiza ARN-ului ribozomal a plasat în mod concludent Epulopiscium (ep'u-16-pis-e-um) cu procariotele. (Numele înseamnă „oaspete la banchetul unui pește." Este literalmente scăldat în mâncare semidigerată.) Seamănă cel mai mult cu bacteriile gram-pozitive din genul Clostridium. În mod ciudat, specia Epulopiscium fishelsoni (fish-el-so'ne) nu se reproduce prin fisiune binară. Celulele fiice formate în interiorul celulei sunt eliberate printr-o deschidere a fantei din celula părinte. Acest lucru poate fi legat de dezvoltarea evolutivă a sporulării.

Recent s-a descoperit că această bacterie nu se bazează pe difuzie pentru a distribui nutrienții. În schimb, se folosește de capacitatea sa genetică mai mare – are de 25 de ori mai mult ADN decât o celulă umană și până la 85.000 de copii ale cel puțin unei gene – pentru a produce proteine în locurile interne unde sunt necesare. (Vom descrie o altă bacterie gigantică, descoperită mai recent, Thiomargarita, la pagina 327.)

Bacillales

Ordinul Bacillales include mai multe genuri importante de bastonașe grampozitive și coci.

Bacillus Bacteriile din genul Bacillus sunt de obicei bastonașe care produc endospori, sunt comune în sol și doar câteva sunt patogene pentru oameni. Mai multe specii produc antibiotice.

Bacillus anthracis (bă-sil'lus an-thră'sis) provoacă antraxul, o boală a vitelor, oilor și cailor care poate fi transmisă la om (pagina 650). Este adesea menționat ca un posibil agent al războiului biologic. (Vezi caseta din capitolul 23 de la pagina 654.) Bacilul antraxului este un anaerob facultativ nemobil, care formează adesea lanțuri în cultură. Endosporul situat central nu dilată pereții. Bacillus thuringiensis (thur-in-je-en'sis) este probabil cel mai cunoscut agent patogen microbian de insecte (Figura 11.15a). Produce cristale intracelulare atunci când sporulează. Preparate comerciale care conțin endospori și toxină cristalină (Bt) a acestei bacterii

Figura 11.16 Staphylococcus aureus. Observați ciorchinii asemănător strugurilor acestor coci gram-pozitivi.

Care este avantajul de mediu al unui pigment? • sunt vândute în magazinele de aprovizionare pentru grădinărit pentru a fi pulverizate pe plante. Bacillus cereus (se're-us)

(Figura 11.15b) este o bacterie comună în mediu și ocazional este identificat ca o cauză a intoxicațiilor alimentare, în special în alimentele cu amidon, cum ar fi orezul (pagina 726).

Cele trei specii din genul Bacillus pe care tocmai le-am descris sunt dramatic diferite în moduri importante, în special proprietățile lor cauzatoare de boli. Cu toate acestea, ele sunt atât de strâns legate, încât taxonomiștii le consideră a fi variante ale unei singure specii, care diferă aproape în întregime prin genele purtate pe plasmide, care sunt ușor transferate de la o bacterie la alta.

Staphylococcus Staphylococcus apar de obicei în ciorchini asemănător strugurilor (Figura 11.16). Cea mai importantă specie de stafilococ este Staphylococcus aureus (staf-i-lo-kok'kus o're-us), care poartă numele coloniilor sale cu pigment galben (aureus = auriu). Membrii acestei specii sunt anaerobi facultativi.

Unele caracteristici ale stafilococilor explică patogenitatea lor, care ia multe forme. Ele cresc comparativ bine în condiții de presiune osmotică ridicată și umiditate scăzută, ceea ce explică parțial de ce pot crește și supraviețui în secrețiile nazale (mulți dintre noi purtăm bacteriile în nări) și pe piele. Acest lucru explică și modul în care S. aureus poate crește în unele alimente cu presiune osmotică mare (cum ar fi șunca și alte mezeluri) sau în alimente cu umiditate scăzută care tind să inhibe creșterea altor organisme. Pigmentul galben conferă probabil o oarecare protecție împotriva efectelor antimicrobiene ale luminii solare.

S. aureus produce multe toxine care contribuie la patogenitatea bacteriilor prin creșterea capacității acesteia de a invada organismul sau de a deteriora țesutul. Infecția plăgilor chirurgicale cu S. aureus este o problemă frecventă în spitale. Și capacitatea sa de a dezvolta rezistență rapidă la antibiotice precum penicilina contribuie la pericolul pentru pacienții din mediile spitalicești. (Vezi caseta din capitolul 14, pagina 423.) S. aureus produce toxina responsabilă de sindromul de șoc toxic, o infecție severă caracterizată prin febră mare și vărsături, uneori chiar și deces. S. aureus produce, de asemenea, o enterotoxină care provoacă vărsături și greață atunci când este ingerată; este una dintre cele mai frecvente cauze de intoxicație alimentară (pagina 717).

Figura 11.17 Streptococ. Observați lanțurile de celule caracteristice majorității streptococilor. Multe dintre celulele sferice se împart și au un aspect oarecum oval, în mod deosebit atunci când sunt privite cu un microscop cu lumină, care are o mărire mai mică decât această micrografie electronică.

Cum diferă aranjamentul Streptococcus de Staphylococcus?

Lactobacillale

Mai multe genuri importante se găsesc în ordinul Lactobacillales. Genul Lactobacillus este un reprezentant al bacteriilor producătoare de acid lactic importante din punct de vedere

industrial. Majoritatea nu au un sistem de citocrom și nu pot folosi oxigenul ca acceptor de electroni. Spre deosebire de majoritatea anaerobilor obligatorii, totuși, aceștia sunt aerotoleranți și capabili să crească în prezența oxigenului. Dar, în comparație cu microbii care folosesc oxigen, ei cresc slab. Cu toate acestea, producția de acid lactic din carbohidrați simpli inhibă creșterea organismelor concurente și le permite să se dezvolte competitiv în condițiile unui metabolism ineficient. Genul Streptococcus împărtășește caracteristicile metabolice ale genului Lactobacillus. Există mai multe specii importante din punct de vedere industrial, dar streptococii sunt cel mai bine cunoscuți pentru patogenitatea lor. Genurile Enterococcus și ■' '' 'r' sunt niore convenționale din punct de vedere metabolic. Ambele sunt facultative ■ laerobe, iar mai multe specii sunt agenţi patogeni importanţi.

Lactobacillus La om, bacteriile din genul Lactobacillus (ak to-ba-sil lus) sunt localizate în vagin, tractul intestinal și o cavitate. Lactobacilii sunt utilizați comercial în producție

A >sau(ai'A' Murături, zară și iaurt. De obicei, o succesiune de lactobacili, fiecare mai tolerant la acid decât predecesorul său, participă la aceste fermentații de acid lactic.

Streptococcus» Membrii genului Streptococcus (streptococ- 0 0 us) sunt bacterii sferice, gram-pozitive, care apar în mod tipic în lanțuri (Figura 11.17). Sunt un taxonomic

grup complex, probabil responsabil pentru mai multe boli și care provoacă o varietate mai mare de boli decât orice alt grup de bacterii. r

Streptococii patogeni produc mai multe substanțe extracelulare care contribuie la patogenitatea lor. Printre acestea se numără produsele care distrug tavanele fagocitare care le ingerează. Enzimele produse de unii streptococi răspândesc infecțiile prin digerarea țesutului conjunctiv al gazdei, ceea ce poate duce, de asemenea, la distrugerea extensivă a țesutului. (Vezi discuția despre fasciita necrozantă la pagina 595). De asemenea, infecțiile sunt lăsate să se răspândească din locurile de leziune de către enzimele care lizează fibrina (o proteină sub formă de fili) a cheagurilor de sânge.

Câteva specii nepatogene de streptococi sunt importante în producția de produse lactate (vezi capitolul 28, pagina 806).

Caz conic

Două specii de bacterii care pot provoca meningită bacteriană sunt Neisseria meningitidis și Streptococcus pneumoniae.

Dr. Walker cere apoi laboratorului să efectueze o colorare Gram a LCR al lui Mercy și a sângelui venos.

Mai jos este colorația Gram a sângelui venos al lui Mercy. Ce vedeți care v-ar determina să vă modificați lista de cauze posibile?

Streptococi beta-hemolitici. O bază utilă pentru clasificarea unor streptococi este aspectul lor colonial atunci când sunt cultivate pe agar cu sânge. Speciile beta-hemolitice produc o hemolizină care formează o zonă clară de hemoliză pe agar-sânge (vezi Figura 6.9 la pagina 165). Acest grup include principalul agent patogen al streptococilor, Streptococcus pyogenes (pi-aj'en-ez), cunoscut și sub denumirea de streptococ de grup beta-hemolitic A. Grupul A reprezintă unul dintr-un grup antigenic (de la A la G) din cadrul streptococilor hemolitici. Printre bolile cauzate de S. pyogenes (pagina 683) se numără scarlatina, faringita (dureri în gât), erizipelul, impetigo și febra reumatică. Cel mai important factor de virulență este proteina M de pe suprafața bacteriană (vezi Figura 21.6, pagina 595) prin care bacteriile evită fagocitoza. Un alt membru al streptococilor beta-hemolitici este Streptococcus agalactiae (ă'gal-acî-e-î), din grupa beta-hemolitică B. Este singura specie cu antigenul grupei B și este cauza unei boli importante a nou-născutului, sepsisul neonatal (pag. 647).

Streptococi non-beta-hemolitici. Anumiți streptococi nu sunt beta-hemolitici, dar atunci când sunt cultivați pe agar cu sânge, coloniile lor sunt înconjurate de o înverzire distinctă. Aceștia sunt streptococii alfa-hemolitici. Înverzirea reprezintă o distrugere parțială a globulelor roșii cauzată în principal de acțiunea peroxidului de hidrogen produs de bacterii, dar apare doar atunci când bacteriile cresc în prezența oxigenului. Cel mai important agent patogen din acest grup este Streptococcus pneumoniae, cauza pneumoniei pneumococice (pag. 693). Printre streptococii alfa-hemolitici sunt incluse și speciile de streptococi numite streptococi viridans. Cu toate acestea, nu toate speciile formează înverzirea alfa-hemolitică (yirescent = verde), așa că acesta nu este cu adevărat un nume de grup satisfăcător. Probabil cel mai semnificativ agent patogen al grupului este Streptococcus mutans (mu7tans), cauza principală a cariilor dentare (pagina 713).

Enterococul Enterococii sunt adaptați zonelor corpului bogate în nutrienți, dar sărace în oxigen, cum ar fi tractul gastrointestinal, vaginul și cavitatea bucală. De asemenea, se găsesc în număr mare în scaunul uman. Deoarece sunt microbi relativ rezistenți, ei persistă ca contaminanți în mediul spitalicesc, pe mâini, lenjerie de pat și chiar ca aerosol fecal. În ultimii ani au devenit o cauză principală a infecțiilor nosocomiale, în special datorită rezistenței lor ridicate la majoritatea antibioticelor. Două specii, Enterococcus faecalis (en-te-ro-kok'kus fe-ka'lis) și Enterococcus faecium (fe'se-um), sunt responsabile pentru multe dintre infecțiile plăgilor chirurgicale și ale tractului urinar. În mediile medicale, aceștia intră frecvent în fluxul sanguin prin proceduri invazive, cum ar fi cateterele permanente.

Listeria Speciile patogene din genul Listeria, Listeria monocytogenes (lis-te're-a mo-no-si-to'je-nez), pot contamina alimentele, în special produsele lactate.

Caracteristicile importante ale L. monocytogenes sunt că supraviețuiește în celulele fagocitare și este capabil să crească la temperaturi de refrigerare. Dacă infectează o femeie însărcinată, organismul prezintă amenințarea nașterii mortii sau a leziunilor grave ale fătului.

Mycoplasmatales

Micoplasmele sunt foarte pleomorfe, deoarece le lipsește un perete celular (Figura 11.18) și pot produce filamente care seamănă cu ciupercile, de unde și numele lor (mykes = ciupercă și plasmă = formată). Celulele din genul Mycoplasma (mi-koplaz'ma) sunt foarte mici, variind ca mărime de la 0,1 la 0,25 pm, cu un volum celular care este doar aproximativ 5% din cel al unui bacil tipic. Pentru că mărimea și plasticitatea lor le-au permis

(a) Celule individuale ale M. pneumoniae. Vârfurile de săgeată indică structuri terminale care probabil ajută la atașarea la celulele eucariote, care apoi se infectează.

1.5 seara

SEM

(b) Această micrografie arată creșterea filamentoasă a (PaTjj

M. pneumoniae. Unele celule individuale pot fi, de asemenea, văzute (săgeată). Organismul se reproduce prin fragmentarea filamentului la umflături.

Figura 11.18 Mycoplasma pneumoniae. Bacteriile precum M. pneumoniae nu au pereți celulari, iar morfologia lor este neregulată (pleomorfă)

Cum poate structura celulară a micoplasmelor să explice pleomorfismul lor?

trec prin filtre care rețin bacteriile, acestea au fost considerate inițial a fi viruși. Micoplasmele pot reprezenta cele mai mici organisme autoreplicabile care sunt capabile de o existență liberă. O specie are doar 517 gene; minimul necesar este între 265 și 350. Studiile ADN-ului lor sugerează că sunt înrudiți genetic cu grupul bacterian gram-pozitiv care include genurile Bacillus, Streptococcus și Lactobacillus, dar au pierdut treptat materialul genetic. Termenul de evoluție degenerativă a fost folosit pentru a descrie acest proces.

Cel mai semnificativ agent patogen uman dintre micoplasme este M. pneumoniae (nu-md'ne-i), care este cauza unei forme comune de pneumonie ușoară. Alte genuri din ordinul Mycoplasmatales sunt Spiroplasma (spi-ro-piaz'ma), celule cu o morfologie de tirbușon strânsă care sunt agenți patogeni serioși ai plantelor și paraziți obișnuiți ai insectelor hrănitoare ale plantelor, și Ureaplasma (u-re-a-plaz'ma), numită astfel deoarece pot hidroliza enzimatic infecțiile urinare și sunt ocazional asociate cu infecțiile urinare și ureice.

Micoplasmele pot fi cultivate pe medii artificiale care le furnizează steroli (dacă este necesar) și alte cerințe nutriționale sau fizice speciale. Coloniile au mai puțin de 1 mm în diametru și au un aspect caracteristic de „ou prăjit" atunci când sunt văzute la mărire (vezi Figura 24.13, pagina 694). Pentru multe scopuri, metodele de cultură celulară sunt adesea mai satisfăcătoare. De fapt, micoplasmele cresc atât de bine prin această metodă încât reprezintă o problemă frecventă de contaminare în laboratoarele de cultură celulară.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cu ce gen este Enterococcus mai strâns înrudit: Staphylococcus sau Lactobacilius? 11-6

Caz clinic

Colorația Gram a sângelui venos al lui Mercy prezintă coci grampozitivi printre celulele roșii din sânge. Necesitand să identifice speciile de bacterii care cauzează meningita lui Mercy, laboratorul cultivă apoi cocii pe agar cu sânge. Vezi mai jos rezultatele.

Actinobacteriile (bacterii Gram-pozitive cu G+C ridicate)

'• '^'Bacterii pozitive se află în filum Actinobacteria. Multe bacterii din acest filum sunt foarte pleomorfe în morfologia lor, genurile Corynebacterium și Gardnerella, pentru exarnp e, și mai multe genuri, cum ar fi Streptomyces, cresc doar sub formă de filamente extinse, adesea ramificate. Mai multe genuri patogene importante se găsesc în Actinobacteria, cum ar fi specia Mycobacterium care provoacă tuberculoză și lepră. Genurile Streptomyces, a * '' ■' z și Nocardiq sunt adesea numite informal actinomyq-etes (din grecescul actino = rav) deoarece au o formă de creștere radiată, sau asemănătoare stelelor, datorită deseori: filamente de crescătorie. La suprafață, morfologia lor seamănă cu cea a ciupercilor filamentoase; cu toate acestea, actinomicetele sunt celule procariote, iar filamentele lor au un diametru mult mai mic decât cel al mucegaiurilor eucariote. Unele actinomicete seamănă și mai mult cu mucegaiurile prin posesia lor de spori asexuați transportați extern, care sunt utilizați pentru reproducere. Bacteriile filamentoase, precum ciupercile filamentoase, sunt locuitori foarte des întâlniți în sol, unde un model de creștere lamentabil are avantaje. Organismul filamentos poate acoperi golurile fără apă dintre particulele de sol pentru a se muta într-un nou loc de nutriție. Această morfologie oferă organismului, de asemenea, un raport suprafață-volum mult mai mare și îmbunătățește capacitatea acestuia de a < >sorbi ■ ienții de nuci în mediul de sol extrem de competitiv.

Mycobacterium Micobacteriile sunt baghete aerobe, neendosporante. Numele myco, care înseamnă iunguslike, a fost derivat din expoziția lor ocazională de creștere filamentoasă (vezi Figura 24.8, pagina 688). Multe dintre caracteristicile micobacteriilor, cum ar fi colorarea acido-rezistentă, rezistența la medicamente și patogenitatea, sunt legate de peretele lor celular distinctiv, care este similar structural cu bacteriile gram-negative (vezi Figura 4.13c, pagina 85). Cu toate acestea, stratul exterior de lipopolizaharidă din micobacterii este înlocuit cu acizi micolici, care formează un strat ceros, rezistent la apă. Acest lucru face bacteriile rezistente la stres, cum ar fi uscarea. De asemenea, puține medicamente antimicrobiene sunt capabile să pătrundă în celulă. (Vezi caseta din Capitolul 7 la pagina 198.) Nutrienții pătrund în celulă prin acest strat foarte lent, ceea ce este un factor în rata lentă de creștere a micobacteriilor; este nevoie uneori de săptămâni pentru ca coloniile vizibile să apară. Micobacterii includ agenții patogeni importanți Mycobacterium tuberculosis (mi-ko-bak-ti're-um tii-ber-ku-lo'sis), care provoacă tuberculoza (pagina 688), și M. leprae (lep'ri), care provoacă lepră (pagina 625).

Micobacteriile sunt, în general, separate în două grupe: (1) crescătorii lenți, cum ar fi M. tuberculosis și (2) crescătorii rapidi, sau rapid, care formează colonii vizibile pe medii adecvate în decurs de 7 zile. Micobacteriile cu creștere lentă sunt mai susceptibile de a fi patogene pentru oameni. Grupul în creștere rapidă conține, de asemenea, o serie de agenți

patogeni umani ocazional, netuberculoși, care infectează cel mai frecvent rănile. Cu toate acestea, aceste micobacterii sunt mai probabil să fie microbi nepatogene din sol și apă.

Corynebacterium Corinebacterii (coryne = în formă de maciucă) tind să fie pleomorfe, iar morfologia lor variază adesea cu vârsta celulelor. Cea mai cunoscută specie este Corynebacterium diphtheriae (kor'i-ne-bak-ti-re-um dif-thi're-i), agentul cauzal al difteriei (pagina 684).

Propionibacterium Numele genului Propionibacterium (pro-pe-on'e-bak-ti-re-um) este derivat din capacitatea organismului de a forma acid propionic; unele specii sunt importante în fermentarea brânzei elvețiene. Propionibacterium acnes (ak'nez)

nu sunt clasificate cu ciuperci?

sunt bacterii care se găsesc în mod obișnuit pe pielea umană și sunt implicate ca cauza bacteriană principală a acneei.

Gardnerella Gardnerella vaginalis (gard-ne-rel'la va-jin-al'is) este o bacterie care provoacă una dintre cele mai frecvente forme de vaginită (pagina 762). Au existat întotdeauna unele dificultăți în atribuirea unei poziții taxonomice la această specie, care este gramvariabilă și care prezintă o morfologie foarte pleomorfă.

Frankia din genul Frankia (frank'e-a) determină formarea de noduli fixatori de azot în rădăcinile pomilor de arin, la fel cum rizobiile provoacă noduli pe rădăcinile leguminoaselor (vezi Figura 27.5, pagina 778).

i veptomyces din genul Streptomyces (strep-to-mi'ses) este cel mai cunoscut dintre actinomicete și este una dintre bacteriile cel mai frecvent izolate din sol (Figura 11.19). The

Caz clinic

Rezultatele pe geloză cu sânge și pe colorarea Gram arată streptococi beta-hemolitici. Dr. Walker trimite la laborator o cerere de tipare Lancefield (vezi Capitolul 1, pagina -■ .■■ .... ■ o cultură pentru a afla ce specie de Streptococcus provoacă meningita lui Mercy. Rezultatele confirmă prezența antigenului Lancefield de grup B, verificând astfel un diagnostic de streptococ de grup B, infecție cu Mercy sau infecție cu Mercy, testată cu S.GBS), deși testată. negativ pentru GBS când era însărcinată, dr. Walker cere ca mama lui Mercy să fie retestată De data aceasta, rezultatele sunt pozitive.

Ce este GBS?

: , 320

sporii asexuați reproductivi ai Streptomyces se formează la capetele filamentelor aeriene. Dacă fiecare spor aterizează pe un substrat adecvat, este capabil să germineze într-o nouă colonie. Aceste organisme sunt aerobe stricte. Ei produc adesea enzime extracelulare care le

permit să utilizeze proteine, polizaharide (cum ar fi amidonul și celuloza) și multe alte materiale organice găsite în sol. Streptomyces produce în mod caracteristic un compus gazos numit geosmin, care conferă solului proaspăt mirosul tipic de mucegai. Speciile de Streptomyces sunt valoroase deoarece produc majoritatea antibioticelor noastre comerciale (vezi Tabelul 20.1, pagina 560). Acest lucru a condus la un studiu intensiv al genului - există aproape 500 de specii descrise.

Actinomyces Genul Actinomyces (ak-tin-d-mi'ses) este format din anaerobi facultativi care se găsesc în gura și gâtul oamenilor și animalelor. Ocazional formează filamente care se pot fragmenta (Figura 11.20). O specie, Actinomyces !sraelii (is-răTe-e), provoacă actinomicoză, o boală care distruge țesuturile care afectează de obicei capul, gâtul sau plămânii.

Nocardia Genul Nocardia (nd-kar'de-a) seamănă morfologic cu Actinomyces; cu toate acestea, aceste bacterii sunt aerobe. Pentru a se reproduce, formează filamente rudimentare, care se fragmentează în tije scurte. structura peretelui lor celular seamănă cu cea a micobacteriilor; prin urmare, sunt adesea acido-resistente. Speciile de Nocardia sunt comune în sol. Unele specii, cum ar fi Nocardia asteroides (as'ter-oi-dez), provoacă ocazional o infecție pulmonară cronică, dificil de tratat. N asteroizii este, de asemenea, unul dintre agenții cauzali ai micetomului, o infecție distructivă localizată a picioarelor sau a mâinilor. .

Nonproteobacterii

Bacteriile Gram-negative

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

11-8 Faceți diferența între planctomicete, chlamydias, Bacteroidetes, Cytophaga și Fusobacterii prin desenarea unei chei dihotomice.

11-9 Comparați și comparați bacteriile fotosintetice violet și verzi cu cianobacteriile.

Aici sunt o serie de bacterii gram-negative importante care nu sunt strâns legate de șobolanul proteobacterii gram-negative au fost discutate mai devreme în capitol. Acestea includ mai multe bacterii fosintetizante distincte din punct de vedere fiziologic și morfologic, cum ar fi cele incluse în fila Cyanobacteria (cianobacteria), Chlorobi și Chloroflexi. Cianobacteriile produc oxigen în timpul fotosintezei (sunt oxigenate), iar bacteriile sulfuroase verzi și nesulfuroase nu produc oxigen (sunt anoxigenice). Aceste grupuri sunt rezumate în Tabelul 11.2.

Cianobacterii (Bacterii fotosintetice oxigenate)

Cianobacteriile, denumite după pigmentația lor caracteristică albastru-verde (cian), au fost odată numite alge albastru-verzi, -seamănă cu algele eucariote și adesea depășesc aceleași

nișe de mediu, aceasta este o denumire greșită C^US(■ J ' 1)a - ■ eria; algele nu sunt. Cu toate acestea, cvanobacteriile efectuează fotosinteza oxigenată, la fel ca și eucariotele.

Figura 11.21 Cianobacterii.

(b) O cianobacterie unicelulară, nefilamentoasă, Gloeocapsa. Grupurile acestor celule, care se divid prin fisiune binară, sunt ținute împreună de glicocalicele din jur.

ora 22

bOl Cum diferă fotosinteza cianobacteriilor de cea a bacteriilor cu sulf violet?

I ^I! şi algele (vezi capitolul 12). Multe dintre cianobacterii sunt capabile să fixeze azotul din atmosferă. În cele mai multe cazuri, această activitate este localizată în celule specializate numite heterochisturi, care conțin enzime care fixează azotul gazos (N_2) în amoniu (NH_4^+) care poate fi folosit de celula în creştere (Figura 11.21a). Speciile care cresc în apă au de obicei vacuole de gaz care oferă flotabilitate, ajutând celula să plutească într-un mediu favorabil. Cianobacteriile care se mişcă pe suprafeţe solide folosesc motilitatea de alunecare.

Cianobacteriile sunt variate morfologic. Acestea variază de la forme unicelulare care se divid prin fisiune binară simplă (Figura 11.21b), până la forme coloniale care se divid prin fisiune multiplă, până la forme filamentoase care se reproduc prin fragmentarea filamentelor. Formele filamentoase prezintă de obicei o anumită diferențiere a celulelor care sunt adesea legate între ele într-un plic sau înveliș.

Dovezile indică faptul că cianobacteriile oxigenate au jucat un rol important în dezvoltarea vieții pe Pământ, care inițial avea foarte puțin oxigen liber care ar susține viața așa cum suntem familiarizați cu ea. Dovezile fosile indică faptul că atunci când cianobacteriile au apărut pentru prima dată, atmosfera conținea doar aproximativ 0,1% oxigen liber. Când plantele eucariote producătoare de oxigen au apărut milioane de ani mai târziu, concentrația de oxigen a fost mai mare de 10%. Creşterea a fost probabil rezultatul activității fotosintetice a cianobacteriilor. Atmosfera pe care o respirăm astăzi conține aproximativ 20% oxigen.

Cianobacteriile, în special cele care fixează azotul, sunt extrem de importante pentru mediu. Ele ocupă nișe de mediu similare cu cele ocupate de algele eucariote (vezi Figura 12.10, pagina 339), dar capacitatea multor cianobacterii de a fixa azotul le face și mai adaptabile în mediile sărace din punct de vedere nutrițional. Rolul de mediu al cianobacteriilor este prezentat mai pe deplin în Capitolul T7, în discuția despre eutrofizare (supraîmbogățirea nutrițională a corpurilor de apă).

Ghlamydiae

Membrii filumului Chlamydiae sunt grupați cu alte bacterii similare genetic, care nu conțin peptidoglican în pereții lor celulari. Vom discuta doar despre genurile Chlamydia și Chlamydophila. Edițiile anterioare ale Manualului de bacteriologie sistematică Bergeys au grupat aceste bacterii cu bacteriile rickettsiale, deoarece toate cresc intracelular în celulele gazdă. Rickettsia sunt acum clasificate în funcție de conținutul lor genetic cu alfaproteobacterii.

Chlamydia și Chlamydophila Chlamydia și Chlamydophila, pe care le vom numi cu denumirea comună de chlamydias, au un ciclu de dezvoltare unic, care este probabil caracteristica lor cea mai distinctivă (Figura 11.22a). Sunt bacterii cocoide gramnegative (Figura 11.22b). Corpul elementar prezentat în figura 11.24 este agentul infecțios. Spre deosebire de rickettsia, chlamydia nu necesită insecte sau căpușe pentru transmitere. Ele sunt transmise omului prin contact interpersonal sau

pe căile respiratorii aeriene. Chlamydia poate fi cultivată la animale de laborator, culturi celulare sau în sacul vitelin al ouălor de găină embrionate.

Există trei specii de chlamydia care sunt agenți patogeni semnificativi pentru oameni. Chlamydia trachomatis (kla-mi'de-a tra-ko'ma-tis) este cel mai cunoscut agent patogen al grupului și responsabil pentru mai mult de o boală majoră. Acestea includ trahomul, una dintre cele mai frecvente cauze de orbire la oameni din țările mai puțin dezvoltate (pagina 610). De asemenea, este considerat a fi agentul cauzal principal atât al uretritei nongonococice, care poate fi cea mai frecventă boală cu transmitere sexuală din Statele Unite, cât și al limfogranulomului venereu, o altă boală cu transmitere sexuală (pagina 762).

Doi membri ai genului Chlamydophila (kla-mid-o fil-a) sunt agenți patogeni bine cunoscuți. Chlamydophila psittaci (sit'ta-se) este agentul cauzal al bolii respiratorii psitacoza (ornitoza) (pagina 694). Chlamydophila pneumoniae (nii-mo'ne-i) este cauza unei forme ușoare de pneumonie, care este răspândită în special la adulții tineri.

Planctomicete

Planctomicetele, un grup de bacterii gram-negative, în devenire, se spune că „încețesc definiția a ceea ce sunt bacteriile”. Deși ADN-ul lor îi plasează printre bacterii, ei seamănă cu arheile în forma pereților lor celulari, iar unii chiar au organele care seamănă cu nucleul unei celule eucariote. Membrii genului Planctomyces sunt bacterii acvatice care produc tulpini asemănătoare cu Caulobacteria (pagina 304) și au pereții celulari similari cu arheile, adică fără peptidoglican. O specie de planctomicete, Gemmata obscuriglobus (jem'ma-ta ob-sker'e-glob-us) are o membrană internă dublă în jurul ADN-ului său, asemănătoare cu un nucleu eucariot (Figura 11.23). Biologii se întreabă dacă acest lucru ar putea face din Gemmata un model pentru originea nucleului eucariot.

Bacteroidetes

Filul Bacteroidetes include mai multe genuri de bacterii anaerobe. Sunt incluse genul Bacteroides, un locuitor comun al tractului intestinal uman și genul Prevotella, găsit în gura umană. De asemenea, în filul Bacteroidetes sunt incluse bacteriile importante ale solului cu motilitate de alunecare din genul Cytophaga.

Bacteroides Bacteriile din genul Bacteroides (bak-te-roi'dez) trăiesc în tractul intestinal uman în număr care se apropie de 1 miliard per gram de fecale. Unele specii de Bacteroides locuiesc, de asemenea, în habitate anaerobe, cum ar fi fisura gingivală (vezi Figura 25.2 la pagina 713) și sunt, de asemenea, recuperate frecvent din infecții ale țesuturilor profunde. Organismele Bacteroides sunt gram-negative, nu sunt mobile și nu formează endospori. Infecțiile cauzate de Bacteroides rezultă adesea în urma puncției sau a intervențiilor chirurgicale și sunt o cauză frecventă a peritonitei, o inflamație rezultată dintr-un intestin perforat.

Cytophaga Membrii genului Cytophaga (si-taf'ag-a) sunt importanți în degradarea celulozei și a chitinei, care sunt ambele abundente în sol. Motilitatea de alunecare

plasează microbul în contact strâns cu aceste substraturi, astfel încât acțiunea enzimatică este foarte eficientă.

Fusobacterii

Bacteriile fuziforme cuprind un alt filum de anaerobi. Aceste bacterii sunt adesea pleomorfe, dar, după cum sugerează și numele, pot avea formă de fus (fuso = fus).

Fusobacterium Membrii genului Fusobacterium (fu-sd-bak-ti re-um) sunt tije lungi și subțiri, gram-negative, cu capete ascuțite mai degrabă decât tocite (Figura 11.24). La om, ele se găsesc cel mai adesea în crăpătura gingivală a gingiilor și pot fi responsabile pentru unele abcese dentare.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

este Care grup gram-negativ are un ciclu de viață care include diferite etape? 11-8*

3 Corpurile elementare

sunt eliberate din celula gazdă.

Forma infecțioasă a bacteriei, corpul elementar, se atașează de o gazdă

) Corpurile reticulate încep să se convertească înapoi în corpuri elementare.

Nucleu

Celula gazdă

Celula gazdă fagocitează corpul elementar, găzduindu-l într-o vacuolă.

Vacuole formând ®

Vacuole

Corpul reticulat se divide succesiv, producând mai multe corpuri reticulate.

Corp reticulat

(a) Ciclul de viață al chlamidiei, care durează aproximativ 48 de ore

Q]) Corpul elementar se reorganizează pentru a forma un corp reticulat.

(b) M. ;rograf de Chlamydophila psittaci în citoplasma unei celule gazdă. Corpurile elementare sunt stadiul infectios; sunt dense, întunecate și relativ mici. Corpurile reticulate, forma în care chlamydia se reproduc în interiorul celulei gazdă, sunt mai mari, cu un aspect pătat. Interr 2 iiate od es, o etapă între cele două, au un centru întunecat.

El otpm

Figura 11.22 Chlamydias.

Care etapă a ciclului de viață este infecțioasă pentru oameni?

Bacterii fotosintetice violet și verzi (bacteriile fotosintetice anoxigenice)

Bacteriile fotosintetice sunt confuze din punct de vedere taxonomic, dar reprezintă nișe ecologice interesante. Puțini studenți care folosesc acest text vor avea nevoie să-și cunoască metabolismul complex în detaliu, iar prezentarea lui nu este încercată aici.

Pentru început, fila fotosintetică Cyanobacteria, Chlorobi și Chloroflexi sunt gram-negative, dar nu sunt incluse genetic în proteobacterii. Membrii filului fotosintetic Chlorobi (genul reprezentativ: Chlorobium) sunt numiți bacterii cu sulf verde. Membrii phyla Chloroflexi (genul reprezentativ: Chlorojlexus) sunt numiți bacterii verzi fără sulf.

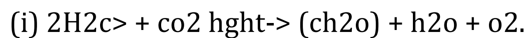
Puteți vedea o asemănare între membrana dublă din jurul nucleoidului din această fotografie și membrana din jurul anvelopei nucleare prezentată în Figura 4.24?

În ce alt loc din corpul uman găsiți adesea Fusobacterium?

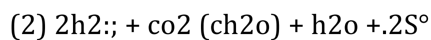
Cu toate acestea, există bacterii gram-negative fotosintetice care sunt incluse genetic în proteobacterii. Acestea sunt bacteriile cu sulf violet și bacteriile nesulfuroase violet, care sunt plasate, respectiv, în alfaproteobacterii și gamaproteobacterii.

În aceste grupuri bacteriene, termenul bacterii cu sulf indică faptul că microbii pot folosi H2S ca donor de electroni (vezi ecuațiile care urmează). Dacă sunt clasificați ca bacterii fără sulf, microbii au cel puțin o capacitate limitată de creștere fototrofică, dar fără producerea de oxigen.

Cianobacteriile, precum și plantele eucariote și algele produc oxigen (O2) din apă (H2O) în timp ce efectuează fotosinteza:


(i) 2H2c> + co2 hght-> (ch2o) + h2o + o2.

Bacteriile cu sulf violet și sulf verde folosesc compuși cu sulf redus, cum ar fi hidrogenul sulfurat (H2S), în loc de apă, și produc granule de sulf (S°) mai degrabă decât oxigen, după cum urmează:


(2) 2h2:; + co2 (ch2o) + h2o +.2S°

Chromatium (krd-mă'te-um), prezentat în Figura 11.25, este un gen reprezentativ. La un moment dat, o întrebare importantă în biologie se referea la sursa oxigenului produs de fotosinteza plantelor: era din CO2 sau din H2O? Până la introducerea trasoarelor radioizotopice, care au urmărit oxigenul din apă și dioxidul de carbon și au rezolvat în cele din urmă problema, compararea ecuațiilor 1 și 2 a fost cea mai bună dovadă că sursa de oxigen era din H2O. De asemenea, este important să comparăm aceste două ecuații pentru a înțelege modul în care compușii su Ifur redusi, cum ar fi H2S, pot înlocui H2O în fotosinteză. Consultați „Viața fără soare” la pagina 779.

Alți fotoautotrofe, bacteriile violete nonsulfuroase și verzi fără sulf, folosesc compuși organici, cum ar fi acizii și carbohidrații, pentru reducerea fotosintetică a dioxidului de carbon.

Din punct de vedere morfologic, bacteriile fotosintetice sunt foarte diverse, cu spirale, bastonașe, coci și chiar forme în devenire.

Caz clinic rezolvat

GBS face adesea parte din microbiota intestinală sau genito-urinară normală, dar poate provoca boli la persoanele imunodeprimate. GBS a apărut ca o cauză majoră a sepsisului bacterian neonatal în anii 1970 și este o cauză infecțioasă principală a morbidității neonatale în Statele Unite. Bacteria, un colonizator comun al tractului genital matern, poate infecta fătul în timpul gestației, provocând moartea fătului. GBS poate fi, de asemenea, dobândit de către făt în timpul trecerii prin canalul de naștere în timpul nașterii. Prevenirea include screeningul tuturor femeilor însărcinate pentru GBS la 35 până la 37 de săptămâni de gestație și administrarea de antibiotice purtătoarelor în timpul travaliului. Deși mama lui Mercy a fost negativă în timpul sarcinii, rezultatele ei au fost un fals negativ rar. Mercy i se administrează antibiotice intravenos și rămâne în spital timp de 10 zile până când infecția se îndepărtează. Este trimisă acasă după 2 săptămâni și acum este o fetiță sănătoasă și fericită de 2 luni.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Atât bacteriile fotosintetice violete și verzi, cât și cianobacteriile fotosintetice folosesc fotosinteza asemănătoare plantelor pentru a produce carbohidrați. În ce fel diferă fotosinteza efectuată de aceste două grupuri de fotosinteza plantelor? 11-9

Spirohetele

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

11-10 Descrieți caracteristicile spirochetelor și deinococului.

spirochetele ic au o morfologie încolăcită, asemănătoare unui arc metalic; unele sunt mai strâns înfășurate decât altele. Cea mai distinctivă caracteristică a acestui ordin este însă metoda lor de motilitate, care utilizează două sau mai multe filamente axiale (sau endoflagelele) închise în spațiul dintre o înveliș exterioară și corpul celulei. Un capăt al fiecărui filament axial este atașat lângă un pol al celulei (vezi Figura 4.10, pagina 83 și Figura 11.26). Prin rotirea filamentului său axial, celula se rotește în sens opus, ca un tirbușon, care este foarte eficient în deplasarea organismului prin lichide. Pentru bacterii, acest lucru este mai dificil decât ar părea. La scara unei bacterii, apa este la fel de vâscoasă ca melasa pentru un om. Cu toate acestea, o bacterie se poate mișca de obicei de aproximativ 100 de ori lungimea corpului într-o secundă (sau aproximativ 50 pm/sec), în timp ce un pește mare și rapid, cum ar fi tonul, se poate mișca doar de aproximativ 10 ori lungimea corpului în acest timp.

Multe spirochete se găsesc în cavitatea bucală umană și sunt probabil printre primele microorganisme descrise de van Leeuwenhoek în anii 1600 pe care le-a găsit în saliva și răzuirea dinților. O locație extraordinară pentru spirochete este pe suprafețele unora

Cum diferă motilitatea unei spirochete de cea a Spirillum (vezi Figura 11.4)?

a protozoarelor care digeră celuloza găsite în termite, unde pot funcționa ca înlocuitori ai flagelilor. Vezi caseta de la pagina 106.

.2pciema Spirochetele includ o serie de bacterii patogene importante. Cel mai cunoscut este genul Treponema (tre-po-ne'ma), care include Treponema pallidum (pal' li-dum), cauza sifilisului (pagina 758) (Figura 11.26b).

Borrelia Membrii genului Borrelia (bor'rel-ea) provoacă febră recurentă (pagina 658) și boala Lyme (pagina 658), boli grave care se transmit de obicei prin căpușe sau păduchi.

Leptospira Leptospiroza este o boală răspândită de obicei la oameni prin apa contaminată de speciile de Leptospira (lep-to-spi'ra) (pagina 752). Bacteriile sunt excretate în urina unor animale precum câini, șobolani și porci, astfel încât câinii

domestici și pisicile sunt imunizați în mod obișnuit împotriva leptospirozei. Celulele strâns înfășurate ale Leptospirei sunt prezentate în Figura 26.4 la pagina 753.

Demococi

Deinococii includ două specii de bacterii care au fost studiate pe scară largă datorită rezistenței lor la extreme din mediu. Ei colorează Gram-pozitive, dar au un strat celular care diferă ușor ca structură chimică de cele ale altor Gram-positwes.

Deinococcus radiodurans (di'nd-kok-kusra'de-d-diir-anz) este excepțional de rezistent la radiații, chiar mai mult decât endosporii. Pot supraviețui expunerii la doze de radiații de până la 15.000 de gri (vezi pagina 803). Această cantitate de radiații este de 1500 de ori doza care ar ucide un om. Mecanismul acestei rezistențe extraordinare constă într-un sistem unic al EDIS A care facilitează repararea rapidă a daunelor cauzate de radiații. Este în mod similar rezistent la multe substanțe chimice mutagene.

Thermus aquaticus (ther'musa' kwa-ti-kus), un alt membru unic al acestui grup, este o bacterie care este neobișnuit de stabilă la căldură. A fost izolată dintr-un izvor termal din Parcul Național Yellowstone și este sursa enzimei rezistente la căldură Taq polimeraza, care este esențială pentru reacția în lanț a polimerazei (PCR). Aceasta este metoda prin care urmele de Dh/-c. 3 a. ipli si folosit pentru identificare .vezi pagina 249).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

1/ Filamentul axial distinge ce genuri de bacterii? 11-10*

La sfârșitul anilor 1970, a fost descoperit un tip distinct de celulă procariotă. Cel mai surprinzător este că pereții celulari ai acestor procariote nu aveau peptidoglicanul comun majorității bacteriilor. Curând a devenit clar că au împărtășit și multe secvențe de ARNr, iar secvențele au fost diferite fie de cele ale bacteriilor din domeniu, fie ale organismelor eucariote. Aceste diferențe au fost atât de semnificative încât aceste organisme constituie acum o nouă grupare taxonomică, Domeniul Archaea.

Diversitate în cadrul Archaea

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

11-11 Numiți un habitat pentru fiecare grup de arhee.

Acest grup excepțional de interesant de procariote este foarte divers. Majoritatea arheilor sunt de morfologie convențională, adică bastonașe, coci și elice, dar unele au o morfologie foarte neobișnuită”, așa cum este ilustrat în Figura 11.27. Unele sunt gram-pozitive, altele gram-negative; unele se pot diviza prin fisiune binară, altele prin fragmentare sau înmugurire; câțiva sunt lipsiți de pereții celulari. Membrii cultivați ai arheei (singular: archaeon} pot fi plasați în cinci grupe fiziologice sau nutriționale.

Fiziologic, arheile se găsesc în condiții de mediu extreme. Extremofilii, așa cum sunt cunoscuți, includ halofile, termofile și acidofile (vezi, de asemenea, pagina 156). Nu există arhei patogene cunoscute. Halofilii se dezvoltă în concentrații de sare de peste 25%, cum se găsesc în Marele Lac Sărat și în iazurile cu evaporare solară. Exemple dintre acestea se găsesc în genul Halobacterium (ha-lo-bak-ti're-um), dintre care unele pot chiar necesita astfel de concentrații de sare pentru a crește. Temperatura optimă de creștere a arheilor extrem de termofile este de 80°C sau mai mare. Recordul actual de temperatură de creștere este de 121°C, stabilit de arhea care crește în apropierea unui canal hidrotermal la 2000 de metri adâncime în ocean. Arheile acidofile pot fi găsite crescând la valori ale pH-ului sub zero și, frecvent, la temperaturi ridicate. Un exemplu este Sulfolobus (suL fo-lo-bus), al cărui pH optim este de aproximativ 2 și temperatura optimă este mai mare de 70°C.

Termenii incluși în nume, piro și abyssi, sugerează o bază pentru denumirea acestei bacterii?

Din punct de vedere nutrițional, oceanul conține numeroase arhei nitrificatoare care oxidează amoniacul pentru energie. Unele s-ar putea găsi, de asemenea, soluri. Metanogenii sunt arhei strict anaerobe care produc metan ca produs final prin combinarea hidrogenului (H2) cu dioxidul de carbon (CO2). Nu există metanogeni bacterieni cunoscuți. Aceste arhee au o importanță economică considerabilă atunci când sunt utilizate în tratarea apelor uzate (vezi discuția despre digestia nămolului în capitolul 27 la paginile 792-793). Metanogenii fac, de asemenea, parte din microbiota colonului, vaginului și gurii umane.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce fel de arhee ar popula iazurile cu evaporare solară? 11-11

DIVERSITATEA MICROBIANĂ

Pământul oferă un număr aparent infinit de nișe de mediu, iar noi forme de viață au evoluat pentru a le umple. Mulți dintre microbii care există în aceste nișe nu pot fi cultivați prin metode convenționale pe medii de creștere convenționale și au rămas necunoscuți. În

ultimii ani, totuși, metodele de izolare și ication au devenit mult mai sofisticate, iar microbii care umplu aceste nișe sunt identificați - mulți fără a fi cultivați. De exemplu, vezi Pelagibacter la pagina 303. Deosebit de interesante sunt bacteriile care testează limitele teoretice ale mărimii pentru procariote.

Descoperiri care ilustrează gama diversității

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

11-12 Enumerați doi factori care contribuie la limitele cunoștințelor noastre despre diversitatea microbiană.

Mai devreme în acest capitol, am descris bacteria gigantică Epulopiscium. În 1999, o altă bacterie gigantică, chiar mai mare, a fost descoperită la 100 de metri adâncime în sedimentele din apele de coastă din largul Namibiei, pe coasta de sud-vest a Africii. Denumite Thiomargarita namibiensis (thi'd-măr-găr-e-tâ na'mi-be-en-sis), adică „perla de sulf a Namibiei", aceste organisme sferice, clasificate cu gamaproteobacteria, au un diametru de 750 pm (Figura 11.28). Aceasta este puțin mai mare decât dimensiunea unui punct de la sfârșitul acestei propoziții.

După cum am menționat, un factor care limitează dimensiunea celulelor procariote este acela că nutrienții trebuie să intre în citoplasmă prin simplă difuzie. T. namibiensis minimizează această problemă asemănând cu un balon umplut cu lichid, vacuola din interior fiind înconjurată de un strat exterior relativ subțire de citoplasmă. Citoplasma sa este egală ca volum cu cea a majorității celorlalte procariote. Sursa sa de energie este în esență hidrogenul sulfurat, care este din abundență în sedimentele în care se găsește în mod normal, și nitratul, pe care trebuie să-l extragă intermitent din apele de mare bogate în nitrați atunci când furtunile agită sedimentul liber. Vacuola interioară a celulei, care reprezintă aproximativ 98% din volumul bacteriei, servește ca spațiu de depozitare pentru a reține nitratul între reîncărcare. Energia celulei este derivată din oxidarea hidrogenului sulfurat; nitratul, deși este o sursă de azot nutrițional, servește în primul rând ca acceptor de electroni în absența oxigenului.

Descoperirea unor bacterii unice mari a ridicat întrebarea cât de mare poate fi o celulă procariotă și încă poate absorbi nutrienții. La cealaltă extremă, există o limită inferioară pentru dimensiunea microorganismelor, în special a genomul acestora? Există rapoarte despre bacterii de la 0,02 până la 0,08 pm (nanobacterii) găsite în formațiuni de roci adânci și chiar în meteoriți. Majoritatea microbiologilor au ajuns la concluzia că acestea sunt particule nevii care au

Figura' 1.28 Thiomargaritanamibiensis. Thiomargaritanamibiensis își obține energia din compuși cu sulf redus, cum ar fi hidrogenul sulfurat.

Am un oacterium de această dimensiune teoretic posibil dacă interiorul ar fi mai degrabă citoplasmă decât o vacuolă plină de lichid?

cristalizate din minerale și sugerează numele nanons. Considerații teoretice au fost folosite pentru a calcula că o celulă cu un metabolism semnificativ ar trebui să aibă un diametru de cel puțin 0,1 pm. Anumite bacterii au genomi extraordinar de mici. De exemplu, Carsonella ruddii (kar'son-el-la ru'de-e) este o bacterie care trăiește într-o relație simbiotică cu insecta gazdă, un psiliid care mănâncă sevă (păduchi de plante) și necesită mai puține capacități genetice decât ar face un microb care trăiește liber. Are doar 182 de gene, ceea ce se apropie de cele 151 de gene care reprezintă minimul teoretic calculat chiar și pentru un microb într-o astfel de relație simbiotică. (Compară acest lucru cu cerințele genetice minime ale micoplasmelor cu viață liberă, la pagina 317). C. ruddii nu este complet parazit în relația sa cu insecta gazdă, dar furnizează gazdei câțiva aminoacizi esențiali. Prin urmare, este probabil în procesul evolutiv de a deveni un organel, la fel ca mitocondriile celulelor de mamifere (vezi pagina 275).

Până acum, microbiologii au descris doar aproximativ 5000 de specii bacteriene, dintre care aproximativ 3000 sunt enumerate în Manualul lui Bergey. Numărul adevărat poate fi de milioane. Multe bacterii din sol sau apă, sau în altă parte în natură, nu pot fi cultivate cu mediile și condițiile utilizate în mod normal pentru creșterea bacteriilor. Mai mult, unele bacterii fac parte din lanțurile trofice complexe și pot crește numai în prezența altor microbi care asigură cerințe specifice de creștere. Recent, cercetătorii au folosit reacția în lanț a polimerazei (PCR) pentru a realiza milioane de copii ale genelor găsite la întâmplare într-o probă de sol. Comparând genele găsite în multe repetări ale acestui proces, cercetătorii pot estima diferitele specii bacteriene dintr-o astfel de probă. Un raport indică faptul că un singur gram de sol poate conține aproximativ 10.000 de tipuri de bacterii – de aproximativ două ori mai multe decât au fost descrise vreodată.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cum poți detecta prezența unei bacterii care nu poate fi cultivată? 11-12 .

Schița de studiu

Stăpânirea MIGkOBIGOLOGIE

Testați-vă înțelegerea cu chestionare, examinare a microbilor și un post-test de capitol la www.masteringmicrobiology.com.

Introducere (pag. 299)

Manualul lui Bergey clasifică bacteriile în taxoni pe baza secvențelor de ARNr.

Manualul lui Bergey listează caracteristicile de identificare, cum ar fi reacția colorației Gram, morfologia celulară, cerințele de oxigen și proprietățile nutriționale.

Grupurile procariote (pp. 300-302)

Organismele procariote sunt clasificate în două domenii: Archaea și Bacteriile.

' ■ Bacteriile de domeniu (pag. 303-326)

Bacteriile sunt esențiale pentru viața pe Pământ.

Proteobacteria (pp. 303-314)

Membrii filumului Proteobacterii sunt gram-negativi.

Alfaproteobacteria include bacterii fixatoare de azot, chimioautotrofe și chemoheterotrofe.

Betaproteobacteria include chimioautotrofe și chimioheterotrofe.

Pseudomonadalele, Legionellales, Vibronales, Enterobacteriales și Pasteurellales sunt clasificate ca gamaproteobacterii.

Bdellovibrio și Myxococcus din deltaproteobacteria pradă alte bacterii.

Epsilonproteobacteria include Campylobacter și Helicobacter.

Bacteriile Gram pozitive (pag. 314-320)

În Manualul lui Bergey, bacteriile gram-pozitive sunt împărțite în cele care au un raport G + C scăzut și .fose . >al avea mare

Raportul G + C.

Bacteriile gram-pozitive cu G + C scăzute includ bacteriile comune ale solului, bacteriile lactice și câțiva agenți patogeni umani.

Bacteriile gram-pozitive cu G + C ridicate includ micobacterii, corinebacterii și actinomicete.

Nonproteobacteria Gram-negativă

Bacterii (pag. 320-322)

Mai multe phyla de bacterii gram-negative nu sunt legate filogenetic de Proteobacteria.

Cianobacteriile sunt fotoautotrofe care folosesc energia luminoasă și CO_2 și produc O_2.

Exemplele chimioheterotrofe sunt planctomicetele, chlamydiae,

. spirochete, bacteroidete și fusobacterii.

Bacteriile fotosintetice violet și verzi sunt fotoautotrofe care folosesc energia luminoasă și CO2 și nu produc O2

Deinococcus și Thermus sunt rezistente la extremele mediului.

Domeniul Archaea (P. 326)

Halofilele extreme, termofilele extreme și metanogenii sunt incluși în arheea.

Diversitatea microbiană (PP. 327-328)

Puține din numărul total de procariote diferite au fost izolate și identificate.

PCR poate fi folosită pentru a descoperi prezența bacteriilor care nu pot fi cultivate în laborator.

Întrebări de studiu

Răspunsurile la întrebările de revizuire și alegere multiplă pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

Recenzie

1. Următorul schiță poate fi folosit pentru a identifica bacteriile importante. Fili într-un gen reprezentativ în spațiul prevăzut.

I. Gram-pozitiv

A. Tija formatoare de endospori

Anaerob obligatoriu

Nu anaerob obligatoriu

Genul reprezentativ

B. Neformatoare de endospori

Celulele sunt bastonașe

Produce conidiospori

Rezistent la acid

Celulele sunt coci

Lipsa sistemului citocrom

Utilizaţi respiraţia aerobă

Gram-negativ

Celulele sunt elicoidale sau curbate

Filament axial

Fara filament axial

Celulele sunt bastonașe

Aerob, nefermentant (i)

Facultativ anaerob (i)

Lipsa pereților celulari • '

Paraziţi intracelulari obligatorii

Transmis prin căpușe > 1 j

Corpi reticulați în celulele gazdă (m)

Comparați și comparați fiecare dintre următoarele:

Cianobacterii și alge

Actinomicete și ciuperci

Bacil și Lactobacillus

Pseudomonas și Escherichia

Leptospira și Spirillum

Escherichia și Bacteroides

Rickettsia și Chlamydia

Ureaplasma și Mycoplasma

Alegere Multiplă

Dacă ați colorat cu Gram bacteriile care trăiesc în intestinul uman, v-ați aștepta să găsiți cea mai mare parte

coci gram-pozitivi.

baghete gram-negative.

baghete gram-pozitive, formatoare de endospori.

bacterii gram-negative, fixatoare de azot.

toate cele de mai sus

Care dintre următoarele nu aparține celorlalți?

Enterobacteriile d. Pasteurellales

Lactobacillale e. Vibrionales

Legionellale

Bacteriile patogene pot fi

mobilă. d. anaerob.

tije. e. toate cele de mai sus

coci.

Care dintre următoarele este un parazit intracelular?

Rickettsia *d. Stafilococ*

Mycobacterium *e. Streptococ*

Bacil

Care dintre următorii termeni este cel mai specific?

bacil

Bacil

gram-pozitiv

bastonaşe şi coci formatori de endospori

anaerob

Care dintre următoarele nu aparţine celorlalte?

Enterococ *d. Streptococ*

Lactobacil *e. Toate sunt grupate.*

Stafilococ

Care dintre următoarele perechi este nepotrivită?

baghete gram-pozitive formatoare de endospori anaerobi—Clostridium

bastonaşe gram-negative facultativ anaerobe — Escherichia

bastonaşe gram-negative facultativ anaerobe—Shigella

baghete gram-pozitive pleomorfe — Corynebacterium

spirochete—Helicobacter

Spirillum nu este clasificat ca spirochete deoarece spirochete

nu provoacă boli.

posedă filamente axiale.

posedă flageli.

sunt procariote.

nici una dintre cele de mai sus

Când Legionella a fost recent descoperită, de ce a fost clasificată cu pseudomonadele?

Este un agent patogen.

Este o baghetă aerobă gram-negativă.

Este greu de cultivat.

Se găsește în apă.

nici una dintre cele de mai sus

Spre deosebire de bacteriile fototrofe violet și verzi, cianobacteriile

produce oxigen în timpul fotosintezei.

nu necesită lumină.

folosiți HiS ca donor de electroni.

au un nucleu închis de membrană.

toate cele de mai sus

Gândire critică

Plasați fiecare filum enumerat în tabelul 11.1 în categoria corespunzătoare:

perete celular tipic gram-pozitiv

perete celular tipic gram-negativ

fără peptidoglican în peretele celular

fara perete celular

'o care dintre următoarele este bacteria fotosintetică Chromatium cel mai strâns înrudită? Explicați pe scurt de ce.

cianobacteriile

Cloroflexus

Escherichia

Bacteriile sunt organisme unicelulare care trebuie să își absoarbă nutrienții prin difuzie simplă. „Dimensiunile Thiomargarita namibiensis sunt de câteva sute de ori mai mari decât cele ale majorității bacteriilor, mult prea mari pentru ca difuzia simplă să funcționeze. Cum rezolvă bacteria această problemă?

Aplicații clinice

La contactul cu lichidul spinal al unei paciente, un tehnician de laborator a dezvoltat febră, greață și leziuni violete pe gât și extremități. O cultură a gâtului a crescut diplococi gram-negativi. Care este genul bacteriilor?

Între 1 aprilie și 15 mai a unui an, 22 de copii din trei state au dezvoltat diaree, febră și vărsături. Copiii primiseră fiecare rătuci de companie. Au fost izolate bacterii Gram negative, facultativ anaerobe, atât din fecalele pacienților, cât și ale rațelor; bacteriile au fost identificate ca serovar C2. Care este genul acestor bacterii?

O femeie care se plângea de dureri abdominale inferioare cu o temperatură de 39°C a născut la scurt timp după un copil născut mort. Hemoculturile de la sugar au evidențiat baghete gram-pozitive. Femeia a avut o istorie de a mânca hot dog neîncălziți în timpul sarcinii. Ce organism este cel mai probabil implicat?

Eucariotele: ciuperci, alge, protozoare și helminți

O

jumătate din populația lumii este infectată cu agenți patogeni eucarioți. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) plasează șase boli parazitare printre primele 20 de cauze microbiene de deces din lume. În fiecare an, în țările în curs de dezvoltare sunt raportate peste 5 milioane de noi cazuri de malarie, schistosomiază, amebiază, anchilostomoză, tripanosomiază africană și paraziți intestinali. Agentii patogeni eucarioti emergenti in tarile dezvoltate includ Pneumocystis, principala cauza de deces la pacientii cu SIDA si protozoarele Cryptosporidium, care a provocat boala la 400.000 de oameni din Milwaukee in 1993. In 2001, ratonul raton la om a fost identificat ca o boala emergenta. În 2011, CDC a anunțat că paraziții transmisi prin sânge, Plasmodium spp., Babesia spp., Trypanosoma cruzi și Lieshmania spp., reprezintă o amenințare pentru sănătatea publică în SUA. Apariția agentului patogen fungic Cryptococcus gattii (vezi fotografia) în America de Nord este discutată în cazul clinic.

În acest capitol. examinăm microorganismele eucariote care afectează oamenii: ciuperci, alge, protozoare, helminți paraziți și artropode care transmit boli. (Pentru o comparație a caracteristicilor lor, vezi Figura 12.1.)

1 P g 'eucariote atogene

Artropodele sunt animale cu picioare articulate. Artropodele care transmit boli sunt importante în microbiologie. Acestea includ căpușe și unele insecte; cel mai adesea, membrii familiei țânțarilor sunt responsabili de transmiterea bolilor.

Helminții sunt animale multicelulare. Sunt chimioheterotrofe. Majoritatea obțin nutrienți prin ingerare prin gură: unele sunt absorbante. Helminții paraziți au adesea cicluri de viață elaborate, inclusiv ou, larvă și adulți.

animalelor

Artropode

Helminți

•ungi sunt în regatul Fungi. Ciupercile sunt chimioheterotrofe și dobândesc hrana prin absorbție. Cu excepția drojdiilor, ciupercile sunt multicelulare. Majoritatea se reproduc cu spori sexuali și asexuați.

Algele aparțin mai multor regate și se pot reproduce atât sexual, cât și asexuat. Sunt fotoautotrofe și produc mai mulți pigmenți fotosintetici diferiți. Ei obțin nutrienți prin difuzie. Unele sunt multicelulare, formând colonii, filamente sau chiar țesuturi. Câteva produc toxine.

CONCEPTE-CHEIE

Protozoarele aparțin mai multor regate. Majoritatea sunt chimioheterotrofe, dar câteva sunt fotoautotrofe. Ei obțin nutrienți prin absorbție sau ingestie. Toate sunt unicelulare, iar multe sunt mobile. Protozoarele parazite formează adesea chisturi rezistente.

Ciuperci, proto? a, și helminții provoacă boli la oameni. Cele mai multe dintre aceste boli sunt diagnosticate.')y examen microscopic. La fel ca bacteriile, ciupercile sunt cultivate pe medii de laborator. Infectele cauzate de eucariote sunt greu de tratat deoarece oamenii au celule eucariote. Bolile de alge ale oamenilor nu sunt infecțioase; sunt intoxicații deoarece simptomele se datorează ingerării toxinelor produse de alge.

Artropodele care transmit boli infecțioase se numesc vectori. Bolile transmise de artropode, cum ar fi encefalita West Nile, sunt cel mai bine controlate prin limitarea expunerii la artropode.

ciuperci

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

12-1 Enumerați caracteristicile definitorii ale ciupercilor.

12-2 Diferențiați reproducerea asexuată de cea sexuală și descrieți fiecare dintre aceste procese la ciuperci.

12-3 Enumerați caracteristicile definitorii ale celor patru fili de ciuperci descrise în acest capitol.

12-4 Identificați două efecte benefice și două efecte nocive ale ciupercilor.

În ultimii 10 ani, incidența infecțiilor fungice grave a crescut. Aceste infecții apar ca asistență medicală - asociate în lecții și la persoanele cu compromisuri

Cazul Climic: Cel mai bun prieten al omului

Ethan, un programator de computere în vârstă de 26 de ani, își convinge câinele, Waldo, în camionul său. Waldo este foarte bolnav, iar Ethan îl duce la clinica veterinară din Bellingham, Washington, pentru a-l verifica pe Waldo. Waldo nu numai că are scurgeri nazale, respirație zgomotoasă, tuse și strănut, dar și pierde în greutate și are dificultăți de mers. Ethan a trebuit deja să caute peste tot în proprietate pentru a-l găsi pe Waldo, iar când Ethan îl localizează pe Waldo în hambar, îl duce pe alee și ridică Labradorul de 60 de lire în patul camionului său, Ethan trebuie să se oprească să se odihnească. De fapt, crede în sinea lui, nu arată cu mult mai bine decât Waldo zilele astea! Ethan s-a luptat și cu ceea ce el crede că este un fel de virus.

Medicul veterinar îl examinează pe Waldo și îi prescrie fluconazol, un antibiotic. Ethan, acum foarte obosit în acest moment, îl duce acasă pe Waldo. Amândoi mint pentru a se odihni.

Ce tip de infecție ar putea avea Waldo? Citiți mai departe pentru a afla.

332

sisteme imunitare. În plus, mii de boli fungice afectează plantele importante din punct de vedere economic, costând peste 1 miliard de dolari anual.

Ciupercile sunt, de asemenea, benefice. Ele sunt importante în lanțul alimentar deoarece descompun materia vegetală moartă, reciclând astfel elemente vitale. Prin utilizarea enzimelor extracelulare, cum ar fi celulazele, ciupercile sunt principalii descompozitori ai părților dure ale plantelor, care nu pot fi digerate de animale. Aproape toate plantele depind de ciupercile simbiotice, cunoscute sub denumirea de micorize, care ajută rădăcinile lor să absoarbă mineralele și apa din sol (vezi capitolul 27). Ciupercile sunt, de asemenea, valoroase pentru animale. Furnicile care cresc ciuperci cultivă ciuperci care descompun celuloza și lignina din plante, furnizând glucoză pe care furnicile o pot digera apoi. Ciupercile sunt folosite de oameni pentru hrană (ciuperci) și pentru a produce alimente (pâine și acid citric) și medicamente (alcool și penicilină). Din cele peste 100.000 de specii de ciuperci, doar aproximativ 200 sunt patogene pentru oameni și animale.

Studiul ciupercilor se numește micologie. Ne vom uita mai întâi la structurile care stau la baza identificării fungice într-un laborator clinic, apoi vom explora ciclurile lor de viață. Amintiți-vă din capitolul 10 că un agent patogen trebuie identificat pentru a trata corect o boală și pentru a preveni răspândirea acesteia.

Vom examina, de asemenea, nevoile nutriționale. Toate ciupercile sunt chimioheterotrofe, necesitând compuși organici pentru energie și carbon. Ciupercile sunt aerobe sau facultativ anaerobe; sunt cunoscute doar câteva ciuperci anaerobe.

Tabelul 12.1 enumeră diferențele de bază dintre ciuperci și bacterii.

Caracteristicile ciupercilor

Identificarea drojdiei, ca și identificarea bacteriilor, implică teste biochimice. Cu toate acestea, ciupercile multicelulare sunt identificate pe baza aspectului fizic, inclusiv a caracteristicilor coloniilor și a sporilor reproductivi.

Structuri vegetative

Coloniile fungice sunt descrise ca structuri vegetative deoarece sunt compuse din celule implicate în catabolism și creștere.

Mucegaiuri și ciuperci cărnoase Talul (corpul) unei mucegaiuri sau ciuperci cărnoase este format din filamente lungi de celule unite între ele; aceste filamente se numesc hife (singular: hifa). Hifele pot crește până la proporții imense. Hifele unei singure ciuperci din Oregon se extind pe 3,5 mile.

În cele mai multe mucegaiuri, hifele conțin pereți transversali numiți septuri (singular: sept), care le împart în unități distincte, uninucleate (un nucleu) asemănătoare celulelor. Aceste hife se numesc hife septate (Figura 12.2a). La câteva clase de ciuperci, hifele nu conțin septuri și apar ca celule lungi, continue, cu mulți nuclei. Acestea se numesc hife cenocitare (Figura 12.2b). Chiar și la ciupercile cu hife septate, există de obicei deschideri în sept care fac citoplasma „celulelor” adiacente continuă; aceste ciuperci sunt de fapt organisme cenocitare, de asemenea.

(c) Creșterea unei hife dintr-un spor

Figura 12.2 Caracteristicile hifelor fungice, (a) Hifele septate au pereți transversali, sau sept, care împart hifele în unități asemănătoare celulelor, (b) Lipsa hifelor cenocitare. septa, (c) Hifele cresc prin alungirea la vârfuri.

Ce este o hifa? Un miceliu?

(b) A. niger pe agar

:ig re' 2 3 Hife aeriene și vegetative, (a) O microfotografie a hifelor aeriene, care arată sporii reproducători, (b) O colonie de Aspergillus niger crescută pe o placă de agar cu glucoză care prezintă atât hife vegetative, cât și aeriene. '

Cum diferă coloniile fungice de coloniile bacteriene?

Hifele cresc prin alungirea la vârfuri (Figura 12.2c). Fiecare parte a unei hife este capabilă să crească, iar atunci când un fragment se rupe, se poate alungi pentru a forma o nouă hifa. În laborator, ciupercile sunt cultivate de obicei din fragmente obținute dintr-un talus fungic.

„Porțiunea unei hife care obține substanțe nutritive se numește hifa vegetativă; porțiunea care se ocupă de reproducere este hifa reproductivă sau aeriană, numită astfel deoarece se proiectează deasupra suprafeței mediului pe care crește ciuperca. Hifele aeriene poartă adesea spori de reproducere (Figura 12.3a), discutați mai târziu. Când condițiile de mediu sunt adecvate, hifele cresc pentru a forma o masă filamentoasă numită miceliu, care este vizibilă cu ochiul liber (Figura 12.3b).

Drojdiile Drojdiile sunt ciuperci nefilamentoase, unicelulare, care sunt de obicei sferice sau ovale. La fel ca mucegaiurile, drojdiile sunt larg răspândite în natură; se găsesc frecvent sub formă de pulbere albă}- acoperire pe fructe și frunze. Drojdiile în devenire, cum ar fi * ii charomyces (sak-a-ro-mi'ses), se împart în mod neuniform.

În înmugurire (Figura 12.4), celula părinte formează o protuberanță (muguri) pe suprafața sa exterioară. Pe măsură ce mugurele se alungește, nucleul celulei părinte se împarte și un nucleu migrează în mugure. Materialul peretelui celular este apoi fixat între mugure și celula părinte, iar mugurul se rupe în cele din urmă.

O celulă de drojdie poate produce în timp până la 24 de celule fiice prin înmugurire. Unele drojdii produc muguri care nu se desprind; ■ 1 acești muguri formează un lanț scurt de celule numit pseudohifa. Candida albicans (kan'did-a al'bi-kanz) se atașează de celulele epiteliale umane ca o drojdie, dar de obicei necesită pseudohife pentru a invada țesuturile mai profunde (vezi Figura 21.17a, pagina 607).

Drojdiile de fisiune, cum ar fi Schizosaccharomyces (skiz-o-sak-a-ro-mi ses), se divid uniform pentru a produce două celule noi. În timpul fisiunii, celula părinte se alungește, nucleul ei se divide și doi descendenți

TABEL 1 .1 Caracteristicile selectate ale ciupercilor și bacteriilor comparate

ciuperci

eucariote

Steroli prezenti

Glucani; manane; chitină (fără peptidoglican)

Spori reproductivi sexuali și asexuați

Limitat la heterotrofe; aerobă, facultativ anaerobă

Cum diferă un mugur de un spor?

Figura 12.4 O drojdie în devenire. O micrografie a Saccharomyces cerevisiae în diferite stadii de înmugurire. .

Figura 12.5 Dimorfismul fungic. Dimorfismul în ciuperca Mucor indicus depinde de concentrația de CO_2. Pe suprafața agarului, Mucor prezintă o creștere asemănătoare drojdiei, dar în agar este asemănător mucegaiului.

Ce este dimorfismul fungic?

sunt produse celule. Creșterea numărului de celule de drojdie pe un mediu solid produce o colonie similară cu o colonie bacteriană.

Drojdiile sunt capabile de creștere anaerobă facultativă. Drojdiile pot folosi oxigen sau un compus organic ca acceptor final de electroni; acesta este un atribut valoros deoarece

permite acestor ciuperci să supraviețuiască în diferite medii. Dacă li se oferă acces la oxigen, drojdiile efectuează respirație aerobă pentru a metaboliza carbohidrații în dioxid de carbon și apă; lipsiți de oxigen, fermentează carbohidrații și produc etanol și dioxid de carbon. Această fermentație este utilizată în industria berii, vinificației și panificației. Speciile Saccharomyces produc etanol în băuturile preparate și dioxid de carbon pentru dospit aluatul de pâine.

Ciuperci dimorfe Unele ciuperci, în special speciile patogene, prezintă dimorfism - două forme de creștere. Astfel de ciuperci pot crește fie ca mucegai, fie ca drojdie. Formele asemănătoare mucegaiului produc hife vegetative și aeriene; formele de drojdie se reproduc prin înmugurire. Dimorfismul la ciupercile patogene este dependent de temperatură: la 37°C, ciuperca este asemănătoare drojdiei, iar la 25°C este asemănătoare mucegaiului. (Vezi Figura 24.16, pagina 702.) Cu toate acestea, aspectul ciupercii dimorfe (în acest caz, nepatogenă) prezentată în Figura 12.5 se modifică odată cu concentrația de CO_2.

Ciclu de viață

Ciupercile filamentoase se pot reproduce asexuat prin fragmentarea hifelor lor. În plus, atât reproducerea sexuală, cât și cea asexuată la ciuperci are loc prin formarea de spori. De fapt, ciupercile sunt de obicei identificate după tipul de spori.

Sporii fungici, cu toate acestea, sunt destul de diferiți de endosporii bacterieni. Endosporii bacterieni permit unei celule bacteriene să supraviețuiască în condiții de mediu nefavorabile (vezi capitolul 4). O singură celulă bacteriană vegetativă formează un singur endospor, care în cele din urmă germinează pentru a produce o singură celulă bacteriană vegetativă. Acest proces nu este reproducere deoarece nu crește numărul total de celule bacteriene. Dar după ce mucegaiul formează un spor, sporul se desprinde de părinte și germinează într-un nou mucegai (vezi Figura 12.2c). Spre deosebire de endosporul bacterian, acesta este un adevărat spor de reproducere; un al doilea organism crește din spor. Deși sporii fungici pot supraviețui perioade îndelungate în medii uscate sau fierbinți, majoritatea nu prezintă toleranța și longevitatea extremă a endosporilor bacterieni.

Sporii se formează din hife aeriene într-o serie de moduri diferite, în funcție de specie. Sporii fungici pot fi fie asexuați, fie sexuali. Sporii asexuați sunt formați de hifele unui organism. Când acești spori germinează, devin organisme care sunt genetic identice cu părintele. Sporii sexuali rezultă din fuziunea nucleelor de la două tulpini opuse de împerechere ale aceleiași specii de ciuperci. Ciupercile produc spori sexuali mai rar decât sporii asexuați. Organismele care cresc din sporii sexuali vor avea caracteristici genetice ale ambelor tulpini parentale, deoarece sporii au o importanță considerabilă în identificarea ciupercilor, ne vom uita în continuare la unele dintre diferitele tipuri de spori asexuați și sexuali. '

Asexu Sp< res Sporii asexuați sunt produși de o ciupercă individuală prin mitoză și diviziunea celulară ulterioară; nu există fuziunea nucleelor celulelor. Două tipuri de

spori asexuați sunt produși de ciuperci. Un tip este un conidiospor sau coi dium (plural: conidie), un spor unicelular sau multicelular care nu este închis într-un sac (Figura 12.6a). Conidiile sunt produse într-un lanț la capătul unui conidiofor. Astfel de spori sunt produși de Aspergillus (a-sper-jilTus). Conidiile formate prin fragmentarea unei hife septate în celule unice, ușor îngroșate sunt numite artroconidii (Figura 12.6b). Unul

specia care produce astfel de spori este Coccidioides immitis (kok-sid-e-oi'dez im'mi-tis) (vezi Figura 24.18, pagina 703). Un alt tip de conidiu, blastoconidia, constă în muguri care se desprind de pe celula părinte (Figura 12.6c). Astfel de spori se găsesc în unele drojdii, cum ar fi Candida albicans și Cryptococcus. \ < hlamy doconidium este un spor cu pereți groși format prin rotunjire și mărire în cadrul unui segment hifal (Figura 12.6d). Un tungs care produce chlamydoconidia este drojdia C. albicans. r

Celălalt tip de spor asexuat este un sporangiospor, format într-un sporangiu, sau sac, la capătul unei hife aeriene numită sporangiofor. „Sporangiul poate conține sute de sporangiospori (Figura 12.6e). Astfel de spori sunt produși de Rhizopus.

Spori sexuali Un spor sexual fungic rezultă din reproducerea sexuală, care constă din trei faze:

Plasmogamia. Un nucleu haploid al unei celule donatoare (+) pătrunde în citoplasma unei celule primitoare (-).

Cariogamie. Nucleii (+) și (-) fuzionează pentru a forma un nucleu zigot diploid.

Meioză. Nucleul diploid dă naștere nucleelor haploide

(spori sexuali), dintre care unii poate recombinanți genetici.

„Sporii sexuali produși de ciuperci caracterizează phyla. În mediul de laborator, majoritatea ciupercilor prezintă doar spori asexuați. În consecință, identificarea clinică se bazează pe examinarea microscopică a sporilor asexuați.

Sporangiospori

■ Miceliul vegetativ crește.

Zigotul produce un sporangiu.

Zygospo-angium care conține zigospori \

Reproducere asexuată

Sexual

reproducere

Sporii sunt eliberați din sporangi.

@ Sporii germinează pentru a produce hife.

(Q) Sporangiul explodează pentru a elibera spori.

Sporii germinează pentru a produce hife.

■Jp Hifa aeriană produce un sporangiu.

Sporangiu

Spc'-angiofor

Sporangiospori

Figura 12.7 Ciclul de viață al Rhizopus, un zigomicet. Această ciupercă se va reproduce asexuat de cele mai multe ori. Două tulpini opuse de împerechere (desemnate + și -) sunt necesare pentru reproducerea sexuală.

Ce este o micoză unistă oportună?

Adaptări nutriționale

Ciupercile sunt în general adaptate la medii care ar fi ostile bacteriilor. Ciupercile sunt chimioheterotrofe și, ca și bacteriile, absorb nutrienții mai degrabă decât să le ingereze așa cum o fac animalele. Cu toate acestea, ciupercile diferă de bacterii în anumite cerințe de mediu și în următoarele caracteristici nutriționale:

© Ciupercile cresc de obicei mai bine într-un mediu cu un pH de aproximativ 5, care este prea acid pentru creșterea celor mai comune bacterii.

® Aproape toate mucegaiurile sunt aerobe. Majoritatea drojdiilor sunt anaerobe facultative.

/ Majoritatea ciupercilor sunt mai rezistente la presiunea osmotică decât bacteriile; majoritatea pot crește prin urmare în concentrații relativ mari de zahăr sau sare.

© Ciupercile pot crește pe substanțe cu un conținut de umiditate foarte scăzut, în general prea scăzut pentru a susține creșterea bacteriilor.

Ciupercile necesită ceva mai puțin azot decât bacteriile pentru o cantitate echivalentă de creștere.

Ciupercile sunt adesea capabile să metabolizeze carbohidrații complecși, cum ar fi lignina (o componentă a lemnului), pe care majoritatea bacteriilor nu îi pot folosi pentru nutrienți.

Aceste caracteristici permit ciupercilor să crească pe substraturi atât de puțin probabile, cum ar fi pereții băii, pielea de pantofi și ziarele aruncate.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Să presupunem că ai izolat un organism unicelular care are un perete celular. Cum ați determina că este o ciupercă și nu o bacterie? 12-1

Contrastați mecanismul de formare a conidiosporilor și a ascosporilor. 12-2

Vacuole

@ Citoplasma se rupe în jurul nucleilor pentru a se forma

Sporii sunt ingerați sau inhalați.

Intră citoplasma și nucleul.

Newspores sunt eliberați.

Spori maturi

ell

spori.

Citoplasma crește, iar nucleii se reproduc.

8 Ciclul de viață al Encephalitozoon, un microsporidian. Microsporidioza este o infecție oportunistă emergentă la pacienții imunocompromiși și la vârstnici. E. intestinalis provoacă diaree. Reproducerea sexuală nu a fost observată.

au fost microsporidia atât de greu de clasificat?

Ciuperci importante din punct de vedere medical

Această secțiune oferă o prezentare generală a phyla de lungi importante din punct de vedere medical. Bolile reale pe care le provoacă vor fi studiate în capitolele 21 până la 26. Rețineți că nu toate ciupercile provoacă boli.

Genurile numite în filele următoare includ multe care sunt ușor de găsit ca contaminanți în alimente și în culturile bacteriene de laborator. Deși aceste genuri nu sunt toate de importanță medicală primară, ele sunt exemple tipice ale grupurilor lor respective.

Zygomycota

Che Zygomycota, sau ciupercile de conjugare, sunt mucegaiuri saprofite care au hife cenocitare. Un exemplu este Rhizopus stolonifer, mucegaiul comun al pâinii negre. Sporii asexuați ai Rhizopusului sunt sporangiospori (Figura 12.7, stânga jos). Sporangiosporii întunecați din interiorul sporangiului dau lui Rhizopus numele său comun descriptiv. Când sporangiul se deschide, sporangiosporii sunt dispersați. Dacă cad pe un mediu adecvat, vor germina într-un talus nou de mucegai.

„Sporii sexuali sunt zigospori. Un zigospor este un spor mare închis într-un perete gros (Figura 12.7, dreapta jos). Tipul său de spor rezultă din fuziunea nucleelor a două celule asemănătoare morfologic între ele.

Microsporidia

Microsporidiile sunt eucariote neobișnuite, deoarece le lipsesc mitocondriile. Microsporidiile nu au microtubuli (vezi capitolul 4, pagina 99) și sunt paraziți intracelulari

obligați. În 185., când au fost descoperite, microsporidianele au fost clasificate ca ciuperci, ele au fost reclasificate ca protisti în 1983 pentru că le lipsesc mitocondriile. Secvențierea recentă a genomului, totuși, dezvăluie că microsporidianele sunt ciuperci. Reproducerea sexuală hB nu a fost observată, dar are loc probabil în interiorul gazdei (Figura 12.8). Microsporidiile au fost raportate din 1984 ca fiind cauza unui număr de boli umane, inclusiv diaree cronică și keratoconjunctivită (inflamația conjunctivei în apropierea corneei), în special la pacienții cu SIDA.

Ascomycota

■ el Ascomycota, sau ciupercile sacului, includ mucegaiuri cu septate < pl ae si unele drojdii. Sporii lor asexuați sunt de obicei

conidii-

Conidiofor

Conidiile sunt eliberate din conidiofor.

Meioza apoi mitoza.

Reproducere asexuată

Reproducerea sexuală

O Ascosporul germinează pentru a produce hife.

Conidiumul germinează pentru a produce hife.

O Hypha produce conidiofor.

Figura 12.9 Ciclul de viață al Talaromyces, un ascomicet. Ocazional, atunci când două celule de împerechere opuse din două tulpini diferite (+ și --) fuzionează, are loc reproducerea sexuală.

SEM

Numiţi un ascomicet care poate infecta oamenii.

conidii produse în lanțuri lungi din conidiofor. Termenul Conidia înseamnă praf, iar acești spori se desprind liber din lanț la cea mai mică perturbare și plutesc în aer ca praful.

O ascospora rezultă din fuziunea nucleelor a două celule care pot fi fie similare morfologic, fie diferite. Acești spori sunt produși într-o structură asemănătoare sacului numită ascus

(Figura 12.9, dreapta jos). Membrii acestui phylum sunt numiți ciuperci sac din cauza ascusului.

Basidiomycota

Basidiomycota, sau ciupercile club, posedă și hife septate. Acest phylum include ciuperci care produc ciuperci. Basidiosporii sunt formați extern pe un piedestal de bază numit bazidium (Figura 12.10). (Numele obișnuit al ciupercii este derivat din forma de club a bazidiumului.) Există, de obicei, patru bazidiospori pe bazidium. Unele dintre basidiomicote produc conidiospori asexuați.

X- X- *

Ciupercile pe care le-am analizat până acum sunt teleomorfe; adică produc atât spori sexuali, cât și asexuați. Unii ascomiceți și-au pierdut capacitatea de a se reproduce sexual. Aceste ciuperci asexuate se numesc anamorfi. Penicillium este un exemplu de anamor care a apărut dintr-o mutație într-un teleomorf. Din punct de vedere istoric, ciupercile al căror ciclu sexual nu a fost observat au fost plasate într-o categorie de deținere numită Deuteromycota. Acum, micologii folosesc secvențierea ARNr pentru a clasifica aceste organisme.

able 12.2 la pagina 340 enumeră câteva ciuperci care cauzează boli umane. Două denumiri generice sunt date pentru unele dintre ciuperci, deoarece ciupercile importante din punct de vedere medical care sunt bine cunoscute prin numele lor anamorf sau asexuat sunt adesea denumite cu acest nume.

' Basidiosporii sunt evacuați.

ora 20

@ Fragmentul hifal rupe miceliul vegetativ.

Miceliul vegetativ crește.

(§) Basidiosporii germinează pentru a produce ° hife.

Fragmentul crește pentru a produce miceliu nou.

„T Basidiosporii sunt formați prin meioză.

Reproducere asexuată

s

Boli fungice

(Orice infecție fungică se numește micoză. Micozele sunt în general infecții cronice (de lungă durată) deoarece ciupercile cresc lent. Micozele sunt clasificate în cinci grupe în funcție de gradul de implicare a problemei și modul de intrare în gazdă: sistemică, subcutanată, cutanată, superficială sau oportuniste. celulele fungice pot afecta, de asemenea, celulele

animale, acest fapt face ca infecțiile fungice ale oamenilor și ale altor animale să fie adesea dificil de tratat.

Micozele sistemice sunt infecții fungice în adâncimea corpului. Ele nu sunt limitate la o anumită regiune a corpului, dar i. un afftxt un număr de ţesuturi şi organe. Micozele sistemice sunt de obicei cauzate de ciuperci care trăiesc în sol. Inhalarea sporilor este calea de transmitere; aceste infecții încep de obicei în plămâni și apoi se răspândesc la alte ţesuturi ale corpului. Nu sunt contagioase de la animal la om sau de la om la om. Două micoze sistemice, histoplasmoza și coccidioidomicoza, sunt discutate în capitolul 24 .

Caz clinic

Cinci zile mai târziu, doctorul lui Ethan îl trimite la spital, iar săptămâna trecută, Ethan a avut dificultăți de respirație, febră, chibs, dureri de cap, transpirații nocturne, pierderea poftei de mâncare, greață și dureri musculare. Nu are alte simptome și este tratat cu amoxicilină pentru un presupus ion al tractului respirator inferior. Trei zile mai târziu, starea lui Ethan se deteriorează;

frecvenţa lui respiratorie creşte, dar nu sunt evidente alte simptome sistemice. Pe baza simptomelor respiratorii ale lui Ethan, medicul lui ordonă un examen cu raze X toracice. Filmul cu raze X arată că Ethan are o masă în plămâni.

Be n Ethan și câinele lui par să fi dobândit aceeași infecție. Faceți o listă scurtă de agenți patogeni posibili pe baza acestor noi informații.

339

''Nume anamorf, nume fieleomorf.

Micozele subcutanate sunt infecții fungice sub piele cauzate de ciuperci saprofite care trăiesc în sol și pe vegetație. Sporotricoza este o infecție subcutanată dobândită de grădinari și fermieri (Capitolul 21, pagina 606). Infecția are loc prin implantarea directă a sporilor sau a fragmentelor miceliene într-o rană perforată în piele.

Ciupercile care infectează doar epiderma, părul și unghiile se numesc dermatofite, iar infecțiile lor se numesc dermatomicoze sau micoze cutanate (vezi Figura 21.16, pagina 606). Dermatofitele secretă keratinaza, o enzimă care degradează cheratina, o proteină care se găsește în păr, piele și unghii. Infecția se transmite de la om la om sau de la animal la om

prin contact direct sau prin contact cu firele de păr infectate și celulele epidermice (ca de la mașina de tuns frizerie sau podeaua camerei de duș).

Ciupercile care provoacă micoze superficiale sunt localizate de-a lungul firelor de păr și în celulele epidermice superficiale (de suprafață). Aceste infecții sunt răspândite în climatele tropicale.

Un agent patogen oportunist este în general inofensiv în habitatul său normal, dar poate deveni patogen la o gazdă care este grav debilitată sau traumatizată, care este sub tratament cu antibiotice cu spectru larg, al cărei sistem imunitar este suprimat de medicamente sau de o tulburare imunitară sau care are o boală pulmonară.

Pneumocystis este un agent patogen oportunist la persoanele cu sisteme imunitare compromise și este cea mai frecventă infecție care amenință lite la pacienții cu SIDA (vezi Figura 24.20, pagina 05). A fost clasificat pentru prima dată ca protozoar, dar studiile recente ale ARN-ului său indică că este un tungs anamorfic unicelular. Un alt exemplu de agent patogen oportunist este ciuperca Stachybotrys (sta'ke-botris), care crește în mod normal pe celuloza găsită în plantele moarte, dar în ultimii ani a crescut constant pe pereții caselor deteriorați de apă.

Mucormicoza este o micoză oportunistă cauzată de Rhizopus și Mucor (mu'kor); infectia apare mai ales la pacientii care au diabet zaharat, au leucemie sau sunt in tratament cu medicamente imunosupresoare. Aspergiloza este, de asemenea, o micoză oportunistă; este cauzată de Aspergillus (vezi Figura 12.3). Această boală apare la persoanele care au boli pulmonare debilitante sau cancer și au inhalat spori de Aspergi'lus. Infecțiile oportuniste cu Cryptococcus și Penicilliuni pot provoca boli fatale la pacienții cu SIDA. Aceste ciuperci oportuniste pot fi transmise de la o persoană la o persoană neinfectată, dar de obicei nu infectează persoanele imunocompetente. Infecția cu drojdie, sau candidoza, este cel mai frecvent cauzată de Candida albicans și poate apărea ca candidoză vulvovaginală sau afte, o candidoză mucocutanată. Candidoza apare frecvent la nou-născuți, la persoanele cu SIDA și la persoanele tratate cu antibiotice cu spectru larg (vezi Figura 21.17, pagina 607).

Unele ciuperci provoacă boli prin producerea de toxine. „Aceste toxine sunt discutate în capitolul 15.

Caz clinic

Medicul lui Ethan, suspectând că Ethan are o infecție fungică, comandă o biopsie a masei pulmonare. Figura A și Figura B prezintă examinarea microscopică și o cultură din țesutul biopsiat.

Pe baza cifrelor, care este cel mai probabil agent patogen?

341

Efectele economice ale ciupercilor

Ciupercile au fost folosite în biotehnologie de mulți ani. Aspergillus niger (ni-jer), de exemplu, a fost folosit pentru a produce acid citric pentru alimente și băuturi din 1914. Drojdia Saccharomyces cerevisiae este folosită pentru a face pâine și vin. De asemenea, este modificat genetic pentru a produce o varietate de proteine, inclusiv vaccinul împotriva hepatitei B. Trichodcrma este utilizat în comerț pentru a produce enzima celulază, care este folosită pentru a îndepărta pereții celulari ai plantelor pentru a produce un suc de fructe limpede. Când a fost descoperit taxolul medicament anticancer, care este produs de copaci de tisă, a existat îngrijorarea că pădurile de tisă de pe coasta de nord-vest a SUA ar fi decimate pentru a recolta drogul. Cu toate acestea, ciuperca Taxomyces (tax'o-mi'ses) produce și taxol.

Ciupercile sunt folosite ca control biologic al dăunătorilor. În 1990, ciuperca hitomophaga (ei/to-mo-fag-a) a proliferat în mod neașteptat și a ucis moliile țigănești care distrugeau copacii în estul Statelor Unite. Oamenii de știință investighează utilizarea mai multor ciuperci pentru a ucide dăunătorii:

Ciuperca Coniothyrium minitans (kon'e-oth-re-um mi'nitanz) se hrăneşte cu ciuperci care distrug soia şi alte culturi de fasole.

O spumă umplută cu Paecilomyces fnmosoroseus este folosită ca alternativă biologică la substanțele chimice pentru a ucide termitele care se ascund în trunchiurile copacilor și în alte locuri greu accesibile.

spre deosebire de aceste efecte benefice, ciupercile pot avea efecte nedorite pentru agricultură datorită adaptărilor lor nutriționale. După cum au observat cei mai mulți dintre noi, alterarea mucegaiului de iruit, cereale și legume este relativ comună, dar alterarea bacteriană a acestor alimente nu este. „Aici există puțină umiditate pe suprafețele neîntrerupte ale unor astfel de alimente, iar interioarele fructelor sunt prea acide pentru ca multe bacterii să crească acolo. Dulcețurile și jeleurile tind, de asemenea, să fie acide și au o presiune osmotică ridicată din cauza zaharurilor pe care le contaminează. Toţi acești factori descurajează creșterea bacteriilor, dar susțin cu ușurință creșterea mucegaiurilor. Un strat de parafină deasupra unui borcan cu jeleu de casă ajută la descurajarea creșterii mucegaiului, deoarece mucegaiurile sunt aerobe, iar stratul de parafină împiedică oxigenul. Cu toate acestea, carnea proaspătă și anumite alte alimente sunt substraturi atât de bune pentru creșterea bacteriilor încât bacteriile nu numai că vor depăși mucegaiurile, ci și vor suprima în mod activ creșterea mucegaiului în aceste alimente.

Castanul care se răspândește, despre care Longfellow a scris, nu mai crește în Statele Unite decât în câteva locații larg izolate; o ciupercă i-a ucis pe toți. Această mizerie a fost cauzată de ascomicetul Cryphonectria parasitica (kri-fo-nek tre-a par-a-si ti-ka), care a fost introdus din China în jurul anului 1904. Ciuperca permite rădăcinilor copacilor să trăiască și să producă lăstari în mod regulat, dar apoi ucide lăstarii la fel de regulat. Castanele rezistente la crifonectria sunt în curs de dezvoltare. O altă boală fungică importată a plantelor este boala ulmului olandez, cauzată de Ceratocystis ulmi (se-ra-td-sis'tis ul'me). Purtată din

copac în copac de un gândac de scoarță, ciuperca blochează circulația copacului afectat. Boala a devastat populația de ulm american.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Enumerați sporii asexuați și sexuali produși de Zygomycetes, Ascomycetes și Basidiomycetes. 12-3 De ce microsporidiile sunt clasificate ca ciuperci? 12-4

Sunt drojdiile benefice sau dăunătoare? 12-4

Caz clinic rezolvat

Cryptococcus gattii, o infecție fungică emergentă în Statele Unite, este o ciupercă dimorfă găsită în sol. Crește ca drojdie la 37°C și produce hife la 25°C. Pe baza aspectului de drojdie și a prezenței hifelor, laboratorul confirmă prezența C. gattii în masa pulmonară a lui Ethan. Ethan face în mod regulat drumeții cu Waldo în pădurea de brazi Douglas din nord-vest, așa că nu este posibil să știi exact unde și când și-au contractat infecțiile. De la primul caz raportat în 1999, peste 200 de cazuri au fost raportate numai în Columbia Britanică. În nord-vestul Pacificului Statelor Unite, 60 de persoane și 50 de cazuri de animale de companie au fost confirmate din 2004.

Ethan este administrat pe cale intravenoasă cu agenți antifungici amfotericină B și flucitozină. După o spitalizare de 6 săptămâni, Ethan și Waldo s-au întors acasă și aproape, gata să plece din nou la drumeții.

3 ?41 342

Lichenii

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

12-5 Enumerați caracteristicile distinctive ale lichenilor și descrieți nevoile lor nutriționale.

12-6 Descrieți rolurile ciupercii și algei într-un lichen.

Un lichen este o combinație între o algă verde (sau o cianobacterie) și o ciupercă. Lichenii sunt plasați în Regatul Fungi și sunt clasificați în funcție de partenerul fungic, cel mai adesea un ascomicet. Cele două organisme există într-o relație mutualistă, de care beneficiază fiecare partener. Lichenul este foarte diferit de alga sau ciuperca care crește singur, iar dacă partenerii sunt separați, lichenul nu mai există. Aproximativ 13.500 de specii de licheni ocupă habitate destul de diverse. Deoarece pot locui în zone în care nici ciupercile, nici algele nu ar putea supraviețui singure, lichenii sunt adesea primele forme de viață care colonizează solul sau roca nou expuse. Lichenul secretă acizi organici care afectează chimic rocile și acumulează nutrienții necesari creșterii plantelor. De asemenea, găsiți pe copaci, structuri de beton și acoperișuri, lichenii sunt unele dintre organismele cu cea mai lentă creștere de pe Pământ.

Lichenii pot fi grupați în trei categorii morfologice (Figura 12.11a). Lichenii crustozi cresc la culoare sau se încrustează pe substrat, lichenii foliosi sunt mai asemănători frunzelor, iar lichenii fructoși au proeminențe ca degetele. Talul sau corpul lichenului se formează atunci când hifele fungice cresc în jurul celulelor algelor pentru a deveni medulara (Figura 12.11b). Hifele fungice se proiectează sub corpul lichenului pentru a forma rizine sau holdfasts. Hifele fungice formează, de asemenea, un cortex, sau un înveliș protector, peste stratul de alge și uneori și sub acesta. După încorporarea într-un talus de lichen, alga continuă să crească, iar hifele în creștere pot încorpora noi celule de alge.

Când partenerul de alge este cultivat separat in vitro, aproximativ 1% din carbohidrații produși în timpul fotosintezei sunt eliberați în mediul de cultură; totuși, atunci când alga este asociată cu o ciupercă, membrana plasmatică a algelor este mai permeabilă și până la 60% din produsele fotosintezei sunt eliberate în ciupercă sau se găsesc ca produse finale ale metabolismului fungic. Ciuperca beneficiază în mod clar de pe urma acestei asocieri. Alga, în timp ce renunță la nutrienți valoroși, este la rândul ei compensată; primeste de la ciuperca atat atasare (rizine) cat si protectie impotriva deshidratarii (cortex).

Lichenii au avut o importanță economică considerabilă în Grecia antică și în alte părți ale Europei ca coloranți pentru îmbrăcăminte. Acidul usnic din Usnea este folosit ca agent antimicrobian în China. Eritrolimina, colorantul folosit în hârtia de turnesol pentru a indica modificările pH-ului, este extras dintr-o varietate de licheni. Unii licheni sau acizii lor pot provoca dermatită alergică de contact la oameni.

Populațiile de licheni încorporează cu ușurință cationi (ioni încărcați pozitiv) în talii lor. Prin urmare, concentrațiile și tipurile de cationi din atmosferă pot fi determinate prin analize chimice ale talilor de lichen. În plus, prezența sau absența speciilor care sunt destul de sensibile la poluanți poate fi utilizată pentru a stabili calitatea aerului. Un studiu din 1985 în Valea Cuyahoga din Ohio a arătat că 81% din cele 172 de specii de licheni care erau prezente în 1917 au dispărut. Deoarece această zonă este grav afectată de poluarea aerului, diferența este că poluanții atmosferici, în primul rând dioxidul de sulf (contributorul major la precipitațiile acide), au cauzat moartea speciilor sensibile.

Lichenii sunt hrana majoră pentru erbivorele din tundra, cum ar fi caribuul și renii. După dezastrul nuclear de la Cernobîl din 1986, 70.000 de reni din Laponia care fuseseră crescuți pentru hrană au trebuit să fie distruși din cauza nivelurilor ridicate de radiații. Lichenii cu care se hrăneau renii absorbiseră cesiu-137 radioactiv, care se răspândise în aer. .

(a) Trei tipuri de licheni

2 cm

(b) Talul lichenului

Lichenii. Medula lichenului este compusă din hife fungice care înconjoară algele ' ' ■ ■ • ■ ' r • cortexul afectiv este un strat i/ hife fungice care acoperă suprafaţa şi uneori fundul lichenului.

În ce fel sunt lichenii unici?

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care este rolul lichenilor în natură? 12-5

Care este rolul ciupercii într-un lichen? 12-6

Algele

OBIECTIVE DE ÎNVĂŢARE 12-7 Enumeraţi caracteristicile definitorii ale algelor.

12-. Enumerați caracteristicile remarcabile ale celor cinci fili de alge discutate în acest capitol.

12-9 Identificați două efecte benefice și două efecte nocive ale algelor.

Algele sunt familiare ca varecul maro mare din apele de coastă, smoala verde dintr-o băltoacă și petele verzi de pe sol sau pe roci. Câteva alge sunt responsabile de toxiinfecțiile alimentare. Unele alge sunt unicelulare; altele formeaza lanturi de celule :(sunt filamentoase); iar câțiva au tali.

„Algele" nu sunt un grup taxonomic; este o modalitate de a descrie fotoautotrofele cărora le lipsesc rădăcinile și tulpinile plantelor. Algele sunt în mare parte acvatice, deși unele se găsesc în sol sau pe copaci atunci când există suficientă umiditate acolo. Habitatele neobișnuite de alge includ părul atât al leneșului sedentar din America de Sud, cât și al ursului polar. Apa este necesară pentru sprijinul fizic, reproducerea și difuzarea nutrienților. În general, algele se găsesc în apele temperate reci, deși covorașele mari plutitoare ale algei brune Sargassum (sar-gas'sum) se găsesc în Marea Sargasso subtropicală. Unele specii de alge brune cresc în apele antarctice.

Caracteristicile algelor

Algele sunt fotoautotrofe eucariote relativ simple, cărora le lipsesc țesuturile (rădăcinile, tulpina și frunzele) plantelor. Identificarea algelor unicelulare și f .amentoase necesită examinare microscopică. Majoritatea algelor se găsesc în ocean. Locațiile lor depind de disponibilitatea nutrienților adecvați, de lungimile de undă ale luminii și de suprafețele pe care să crească. Locațiile probabile pentru algele reprezentative sunt prezentate în Figura 12.12a.

Structuri vegetative

Corpul unei alge multicelulare se numește talus. Taliul algelor multicelulare mai mari, cele numite în mod obișnuit alge marine, constau din elemente de fixare ramificate (care ancorează alga de

o stâncă), tije ca tulpini și adesea goale și lame ca frunze (Figura 12.12b). Celulele care acoperă talul pot efectua fotosinteza. Din talus îi lipsește țesutul conductor (xilem și floem) caracteristic plantelor vasculare; algele absorb nutrienții din apă pe toată suprafața lor. Stipul nu este lignificat sau lemnos, deci nu ofera suportul tulpinii unei plante; în schimb, apa din jur susține talul algal; unele alge sunt, de asemenea, susținute de o vezică plutitoare, plină de gaz, numită pneumatochist.

Ciclu de viață

Toate algele se pot reproduce asexuat. Algele pluricelulare cu tali și forme filamentoase se pot fragmenta; fiecare piesă este capabilă să formeze un nou talus sau filament. Când o algă unicelulară

se divide, nucleul său se divide (mitoză), iar cei doi nuclei se deplasează în părți opuse ale celulei. Celula se împarte apoi în două celule complete (citokineza). ■ ...

Reproducerea sexuală are loc la alge (Figura 12.13). La unele specii, reproducerea asexuată poate avea loc timp de mai multe generații și apoi, în condiții diferite, aceeași specie se reproduce sexual. Alte specii alternează generațiile astfel încât descendenții rezultati din reproducerea sexuală se reproduc asexuat, iar generația următoare se reproduce sexual.

.

Nutriţie

Algele sunt un nume comun care include mai multe phyla (Tabelul 12.3). Majoritatea algelor sunt fotosintetice; cu toate acestea, oomycotes, sau alge fungice-hke, sunt chimioheterotrofe. Alge fotosintetice

(a) Algă verzi multicelulare (Ulva) | |

10 cm

Alge verzi, (a) Alga verde multicelulară Ulva. (b) Alga verde unicelulară Chlamydomonas. Doi flageli în formă de bici propulsează această celulă a Care este rolul principal al algelor în ecosistem?

se găsesc în întreaga zonă fotică (luminoasă) a corpurilor de apă. Clorofila a (un pigment care captează lumina) și pigmenții accesorii implicați în fotosinteză sunt responsabili pentru culorile distinctive ale multor alge.

Algele sunt clasificate în funcție de secvențele lor de ARNr, structurile, pigmenții și alte calități (vezi Tabelul 12.3). Următoarele sunt descrieri ale unor fili de alge.

Fila selectată de alge

Algele brune, sau algele, sunt macroscopice; unele ajung la lungimi de n vezi :gure ; * 12b). Majoritatea algelor brune se găsesc în apele de coastă. Algele brune au o rată de creștere fenomenală. Unele cresc la viteze care depășesc 20 cm pe zi și, prin urmare, pot fi recoltate în mod regulat. Alginul, un agent de îngroșare folosit în multe alimente (cum ar fi înghețata și decorațiunile de prăjituri), este extras din pereții celulelor lor.

(b) Reproducerea asexuată a unei diatomee

Figura 12.14 Diatomee, (a) În această micrografie a lui Eunotia Serra, observați cum se potrivesc cele două părți ale peretelui celular, (b) Reproducerea asexuată într-o diatomee. În timpul mitozei, fiecare celulă fiică reține o jumătate din peretele celular de la cel părinte (galben) și trebuie să sintetizeze jumătatea rămasă (roz).

. / -I Ce boală umană este cauzată de diatomee?

Alginul este, de asemenea, utilizat în producția unei game largi de produse nealimentare, inclusiv anvelope de cauciuc și loțiune pentru mâini. Alga brună Laminaria japonica este folosită pentru a induce dilatarea vaginală înainte de intrarea chirurgicală în uter prin vagin.

Majoritatea algelor roșii au tali delicat ramificați și pot trăi la adâncimi mai mari ale oceanului decât alte alge (vezi Figura 12.12c). Talia câtorva alge roșii formează acoperiri asemănătoare crustei pe roci și scoici. Pigmenții roșii permit algelor roșii să absoarbă

lumina albastră care pătrunde cel mai adânc în ocean. Agarul folosit în mediile microbiologice este extras din multe alge roșii. Un alt material gelatinos, caragenanul, provine dintr-o specie de alge roșii numită în mod obișnuit mușchi irlandez. Caragenanul și agarul pot fi un ingredient de îngroșare în laptele evaporat, înghețată și agenții farmaceutici. Speciile Gracilaria, care cresc în Oceanul Pacific, sunt folosite de oameni pentru hrană. Cu toate acestea, membrii acestui gen pot produce o toxină letală.

Algele verzi au pereți celulari de celuloză, conțin clorofilă a și b și depozitează amidon, așa cum fac plantele (vezi Figura 12.13a). Se crede că algele verzi au dat naștere plantelor terestre. Majoritatea algelor verzi sunt microscopice, deși pot fi fie unicelulare, fie multicelulare. Unele tipuri filamentoase formează în iazuri smoală verde-iarbă.

Diatomeele, dinoflagelatele și mucegaiurile de apă sunt grupate în regnul Stramenopila. Diatomeele (Figura 12.14) sunt unicelulare

Figura 12.15 Peridiniu, un dinoflagelat. Ca și alte dinoflagelate, Peridinium are doi flageli în șanțuri perpendiculare opuse. Când cei doi flageli bat simultan, fac ca celula să se rotească.

Ce boli umane sunt cauzate de dinoflagelate?

sau alge filamentoase cu pereți celulari complexi care constau din pectină și un strat de silice. Cele două părți ale peretelui se potrivesc împreună ca jumătățile unei cutii Petri. Modelele distinctive ale pereților sunt un instrument util în identificarea diatomeei. Diatomeele stochează energia captată prin fotosinteză sub formă de ulei.

Primul focar raportat al unei boli neurologice cauzate de diatomee a fost raportat în 1987 în Canada. Persoanele afectate au mâncat midii care se hrăneau cu diatomee. Diatomelor au produs acid domoic, o toxină care a fost apoi concentrată în midii. Simptomele au inclus diaree și pierderea memoriei. Rata mortalității a fost mai mică de 4%. Din 1991, sute de păsări marine și lei de mare au murit din cauza aceleiași intoxicații cu acid domoic în California.

Dinoflagelatele sunt alge unicelulare numite colectiv plancton sau organisme care plutesc liber (Figura 12.15). Structura lor rigidă se datorează celulozei înglobate în membrana plasmatică. Unele dinoflagelate produc neurotoxine. În ultimii 20 de ani, o creștere la nivel mondial a algelor marine toxice a ucis milioane de pești, sute de mamifere marine și chiar unii oameni. Când peștii înoată printr-un număr mare de dino- ▯ vârste, au mâncat Karenia brevis (kăr'en-e-ă brev'is), algele prinse în branhiile peștilor eliberează o neurotoxină care oprește respirația peștilor. Dinoflagelatele din genul Alexandrium (a'leks-an-dre-um) produc neurotoxine (numite saxitoxine) care provoacă otrăvire paralitică cu crustacee (PSP). Toxina este concentrată atunci când un număr mare de dinoflagelate sunt consumate de moluște, cum ar fi scoici sau scoici. Oamenii care mănâncă aceste moluște dezvoltă PSP. Concentrațiile

mari de Alexandriu conferă oceanului o culoare roșie intensă, din care provine numele maree roșie (Figura 27.13, pagina 785). Moluștele nu ar trebui să fie

ora 50 seara

Pe un substrat adecvat, zoosporul germinează pentru a produce hife.

Produce hife masculine și feminine.

Hifele vegetative cresc pe materie organică.

Zoosporii mobili înoată din sporangiu.

Reproducerea sexuală

Ș; Hifele produc sporangi.

Anteridii masculine! hifele cresc în jurul oogoniului feminin și își introduc nucleele în oogonium.

Hifa anteridială

Oogonium

L-sau •> Aceste alge asemănătoare fl jngus sunt descompozitoare obișnuite în apă dulce.

O ew cauzează boli ale peștilor și plantelor terestre. Observați masa neclară de Suprolegnia ferax pe pește.

Este acest oomycote mai strâns legat de Penicillium sau de diatomee?

recoltate pentru consum în timpul valului roșu. O boală numită „■ iguatera apare atunci când dinoflagelatul Gambierdiscus toxicus I gam be-er-dis-kus toks i-kus) trece în sus în lanțul trofic și este concentrat în peștii mari. (.iguatera este endemică (prezent constant) în sudul Oceanului Pacific și în Marea Caraibelor. O boală emergentă asociată cu Pfiesteria (fe'ster-ea) este responsabilă de decesele periodice masive ale peștilor de-a lungul coastei Atlanticului.

Majoritatea mucegaiurilor de apă, sau Oomycota, sunt descompunetoare. Ele formează masele de bumbac pe alge și animale moarte, de obicei în apă dulce (Figura 12.16). Asexual, oomicotele seamănă cu zygomycete lungi prin faptul că produc spori într-un sporangiu (sac de spori). Cu toate acestea, sporii oomycote, numiți zoospori (Figura 12.16, top riglit), au doi flageli; ciupercile nu au flageli. Datorită asemănării lor superficiale cu ciupercile, oomicotele au fost anterior clasificate cu ciupercile. Pereții lor celulari de celuloză au ridicat întotdeauna întrebarea cu privire la relația lor cu algele, iar analizele ADN recente au confirmat că oomicotele sunt mai strâns legate de diatomee și dinoflagelate decât de ciuperci. Multe dintre oomicotele terestre sunt paraziți ai plantelor, USDA inspectează plantele importate pentru rugina albă și alți paraziți. Adesea, călătorii, sau chiar importatorii comerciali de plante, nu realizează că o singură floare sau răsad ar putea purta

un dăunător care este capabil să provoace daune în valoare de milioane de dolari agriculturii americane.

În Irlanda, la mijlocul anilor 1800, 1 milion de oameni au murit când recolta de cartofi a eșuat. Ciuperca care a provocat boala mare a cartofului, Phytophthora infestans (fî-tof'tho-ră inks'! ans), a fost unul dintre primele microorganisme asociate cu o boală. Astăzi, Phytoph thora infectează soia, cartofii și cacao în întreaga lume. Hifele vegetative produc zoospori mobili, precum și hife sexuale specializate (vezi Figura 12.16). Toate tulpinile din SUA au fost un tip de împerechere („sex") numit Al. În anii 1990, celălalt tip de împerechere, A2, a fost identificat în Statele Unite. Când sunt în apropiere, Al și A2 se vor diferenția pentru a produce gameți haploizi care se pot împerechea pentru a forma un zigot. Când zigotul germinează, alga rezultată va avea gene de la ambii părinți.

În Australia, P. cinnamoni a infectat aproximativ 20% dintr-o specie de eucalipt. Phytophthora a fost introdusă în Statele Unite în anii 1990 și a cauzat daune pe scară largă culturilor de fructe și legume. Când stejarii din California au început să moară brusc în 1995, oamenii de știință de la Universitatea din California au identificat cauza acestei „moarte subite a stejarului" ca fiind o nouă specie, P. ramorum. P. ramorum infectează și copacii de sequoia.

Rolurile algelor în natură

Algele sunt o parte importantă a oricărui lanț alimentar acvatic, deoarece fixează dioxidul de carbon în molecule organice care pot fi consumate de chimioheterotrofe. Folosind energia produsă în fotofosforilare, algele transformă dioxidul de carbon din atmosferă în carbohidrați. Oxigenul molecular (O2) este un produs secundar al fotosintezei lor. Cei câțiva metri de sus ai oricărui corp de apă conțin alge planctonice. Întrucât 75% din Pământ este acoperit cu apă, se estimează că 80% din O2 al Pământului este produs de algele planctonice.

Schimbările sezoniere ale nutrienților, luminii și temperaturii provoacă fluctuații în populațiile de alge; creșterile periodice ale numărului de alge planctonice se numesc flori de alge. Florile de dinoflagelate sunt responsabile pentru mareele roșii sezoniere. Înflorirea unor anumite specii indică faptul că apa în care cresc este poluată deoarece aceste alge se dezvoltă în concentrații mari de materiale organice care există în canalizare sau deșeuri industriale. Când algele mor, descompunerea unui număr mare de celule asociate cu o înflorire de alge epuizează nivelul de oxigen dizolvat în apă. (Acest fenomen este discutat în capitolul 27.)

O mare parte din petrolul lumii s-a format din diatomee și alte organisme planctonice care au trăit cu câteva milioane de ani în urmă. Când astfel de organisme au murit și au fost îngropate de sedimente, moleculele organice pe care le conțineau nu s-au descompus pentru a fi returnate în ciclul carbonului sub formă de CO2. Căldura și presiunea rezultate din mișcările geologice ale Pământului au alterat uleiul stocat în celule, precum și

membranele celulare. Au fost eliminate oxigenul și alte elemente, lăsând un reziduu de hidrocarburi sub formă de zăcăminte de petrol și gaze naturale.

Multe alge unicelulare sunt simbioți la animale. „Coecile gigantice Tridacna (tri-dak'na) au dezvoltat organe speciale care găzduiesc dinoflagelate. Pe măsură ce scoica se află în apă mică, algele proliferează în aceste organe atunci când sunt expuse la soare. fagocitarea algelor vechi.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Cum diferă algele de bacterii? De la ciuperci? 12-7 /X Enumerați compoziția peretelui celular și bolile cauzate de următoarele alge: diatomee, dinoflagelate, oomicote. 12-8,12-9

Protozoare

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

12-10 Enumerați caracteristicile definitorii ale protozoarelor.

12-11 Descrieți caracteristicile remarcabile ale celor șapte fili de protozoare discutate în acest capitol și dați un exemplu pentru fiecare.

12-12 Diferențiază o gazdă intermediară de o gazdă definitivă.

Protozoarele sunt organisme unicelulare, eucariote. Printre protozoare există multe variații ale acestei structuri celulare, după cum vom vedea. Protozoarele locuiesc în apă și sol. Etapa de hrănire și creștere, sau trofozoitul, se hrănește cu bacterii și particule nutritive mici. Unele protozoare fac parte din microbiota normală a animalelor. Nosema locustae (no'se-ma lo'kus-ti), o insectă patogenă, este vândută comercial ca insecticid netoxic pentru a ucide lăcustele. Deoarece protozoarele sunt specifice lăcustelor, nu vor afecta oamenii sau animalele care mănâncă lăcuste. Furnicile de foc provoacă daune agricole de milioane de dolari în fiecare an și pot provoca înțepături dureroase. Cercetătorii de la Departamentul Agriculturii din SUA studiază un protozoar apicomplexan care reduce producția de ouă de către furnicile de foc. Din cele aproape 20.000 de specii de protozoare, relativ puține cauzează boli umane. Acești puțini, totuși, au un impact semnificativ asupra sănătății și economice. Malaria este a patra cauză de deces la copiii din Africa.

Caracteristicile protozoarelor

Termenul protozoar înseamnă „primul animal”, care descrie, în general, nutriția sa asemănătoare animalelor. Pe lângă faptul că primește hrană, un protozoar trebuie să se reproducă, iar speciile parazite trebuie să poată trece de la o gazdă la alta.

Ciclu de viață

Protozoarele se reproduc asexuat prin fisiune, înmugurire sau schizogonie. Schizogonia este fisiune multiplă; nucleul suferă mai multe diviziuni înainte ca celula să se divizeze. După ce

se formează mulți nuclei, o mică parte de citoplasmă se concentrează în jurul fiecărui nucleu, iar apoi celula unică se separă în celule fiice.

Reproducerea sexuală a fost observată la unele protozoare. Ciliații, cum ar fi Paramecium, se reproduc sexual prin conjugare (Figura 12.17), care este foarte diferit de

proces bacterian cu același nume (vezi Figura 8.27, pagina 235). !)urmg conjugarea protozoarelor, două celule fuzionează și un nucleu haploid (micronucleul) din fiecare celulă migrează către cealaltă celulă. Acest micronucleu haploid fuzionează cu micronucleul haploid din interiorul celulei. Celulele părinte se separă, fiecare acum fiind o celulă fertilizată. \\ când celulele se divid ulterior, produc celule fiice cu ADN recombinat. Unele protozoare produc gameți (gametocite), celule sexuale haploide. În timpul reproducerii, doi gameți fuzionează pentru a forma un zigot diploid.

Enchisment În anumite condiții adverse, unele protozoare produc o capsulă protectoare numită chist. Un chist permite organismului să supraviețuiască atunci când hrana, umiditatea sau oxigenul lipsesc, când temperaturile nu sunt adecvate sau când sunt prezente substanțe chimice toxice. Un chist permite, de asemenea, unei specii parazitare să supraviețuiască în afara unei gazde. Acest lucru este important deoarece protozoarele parazite ar putea trebui să fie excretate de la o gazdă pentru a ajunge la o nouă gazdă. Forma de chist din membrii filumului Apicomplexa se numește oochist. Este o structură de reproducere în care celule noi sunt produse asexuat.

Nutriţie

Protozoarele sunt în mare parte heterotrofe aerobe, deși multe protozoare intestinale sunt capabile de creștere anaerobă. Două grupuri care conțin clorofilă, dinoflagelatele și euglenoidele, sunt adesea studiate cu alge.

Toate protozoarele trăiesc în zone cu o cantitate mare de apă. Unele pro-)?oa transportă alimente prin membrana plasmatică. Cu toate acestea, unele au un înveliș de protecție, sau peliculă, și astfel necesită structuri specializate pentru a lua alimente. Ciliații iau mâncare fluturându-și cilii spre o deschidere asemănătoare gură numită citostom. Amebe înghiți mâncarea înconjurând-o cu pseudopode și fagocizând ii. La toate protozoarele, digestia are loc în vacuole închise în membrană, iar deșeurile pot fi eliminate prin membrana plasmatică sau printr-un por anal specializat.

Protozoare importante din punct de vedere medical

Biologia protozoarelor este discutată în acest capitol. Bolile cauzate de protozoare sunt descrise în partea a patra.

Protozoarele sunt un grup mare și divers. Schemele actuale de clasificare a speciilor de protozoare în phyla se bazează pe datele ADN și pe morfologie. Pe măsură ce se obțin mai multe informații, unele dintre filele discutate aici pot fi grupate pentru a forma regate.

Caneluri de alimentare

Eucariotele unicelulare cu un canal de alimentare în citoschelet au fost plasate în superregnul Excavata. Majoritatea au formă de fus și posedă flageli (Figura 12.18a). Acest superregn include două phyla care nu au mitocondrii și phylum-ul Euglenozoa.

Un parazit fără mitocondrii este Giardia lamblia (je-ar'd ea lam'le-a), numit uneori G. intestinalis sau

figura 12.17 Conjugarea în protozoarul ciliat Paramecium.

Reproducerea sexuală la ciliați se face prin conjugare. Fiecare celulă are două nuclee: un micronucleu și un macronucleu. Micronudeusul este haploid și este specializat pentru conjugare. Un micronucleu din fiecare celulă va migra către cealaltă celulă în timpul conjugării. Ambele celule vor continua să producă două celule fiice. Cromozomii condensați sunt vizibili în micronuclei. •

Conjugarea are ca rezultat mai multe celule?

G. duodenalis. „Parazitul (Figura 12.18b și Figura 25.17, pagina 737) se găsește în intestinul subțire al oamenilor și al altor mamifere. Este excretat în fecale sub formă de chist (Figura 12.18c) și supraviețuiește în mediu înainte de a fi ingerat de următoarea gazdă. Diagnosticul giardiozei, boala cauzată de G. lamblia, se bazează adesea pe identificarea chisturilor din fecale.

Un alt parazit uman căruia îi lipsește mitocondriile este Trichomonas vaginalis (trik-6-mon'as va-jin-al'is), prezentat în Figura 12.18d și Figura 26.16 la pagina 768. Ca și alți flagelati, T vaginalis are o membrană ondulată, care constă dintr-o membrană mărginită de un flagel. T vaginalis nu are un stadiu de chist și trebuie transferat rapid de la gazdă la gazdă înainte de a se produce deshidratarea. T. vaginalis se găsește în vagin și în tractul urinar masculin. De obicei, se transmite prin actul sexual, dar poate fi transmis și prin toalete sau prosoape.

Euglenozoa

Două grupuri de (celule agelate sunt incluse în Euglenozoa pe baza secvențelor comune de ARNr, mitocondrii în formă de disc și absența reproducerii sexuale.

Euglenoidele sunt fotoautotrofe (Figura 12.18e). Euglenoidele au o membrană plasmatică semirigidă numită peliculă și se mișcă prin intermediul unui flagel la capătul anterior. Majoritatea euglenoidelor au și o pată roșie la capătul anterior. Acest organel care conține carotenoizi simte lumina și direcționează tavanul în direcția corespunzătoare folosind un flagel preemergent. Unii euglenoizi sunt

chimioheterotrofe facultative. În întuneric, ei ingerează materie organică printr-un citostom. Euglenoidele sunt frecvent studiate cu alge, deoarece pot fotosintetiza.

eu 1

ora 17

Nucleu

Canalul bucal al 4-lea flagel Vacuola alimentară

1-3 flageli

(a) Chilomastix. Acest flagelat, găsit în intestinul uman, poate fi ușor patogen. Chisturile pot supraviețui luni de zile în afara unei gazde umane. Al patrulea flagel este folosit pentru a muta alimentele în șanțul bucal, unde se formează vacuolele alimentare.

(b) Trofozoiții Giardia. Trofozoitul acestui parazit intestinal are opt flageli și doi nuclei proeminenti, dându-i un aspect distinctiv.

LM

(c) Chistul Giardia Chistul Giardia oferă protecție împotriva mediului înainte de a fi ingerat de o nouă gazdă

(d) Trichomonas vaginalis. Aceasta eu 1

flagelate provoacă infecții ale tractului urinar și genital KaiU 7.5 pm. Observați mica membrană ondulată. Acest flagelat nu are un stadiu de chist.

(e) Euglena. Euglenoidele sunt autotrofe. Inelele semirigide care susțin pelicula îi permit Euglenei să își schimbe forma.

ora 20 seara

LM

Figura 12.18 Membrii super-regatului Excavata.

Cum obține Giardia energie fără mitocondrii?

Hemoflagelatele (paraziții din sânge) sunt transmise prin mușcăturile insectelor care se hrănesc cu sânge și se găsesc în sistemul circulator al gazdei mușcate. Pentru a supraviețui în acest fluid vâscos, hemoflagelatele au de obicei corpuri lungi și subțiri și o membrană ondulată. Genul Trypanosoma (tri-pa'no-so-ma) include specia care provoacă boala somnului africană, T. brucei (briis'e), care este transmisă de musca tsetse. T. cruzi (kruz'e; vezi Figura 23.23, pagina 667), agentul cauzal al bolii Chagas, este transmisă de „bungăria săruturilor", numită așa pentru că mușcă pe față (vezi Figura 12.33d la pagina 363). După ce intră în insectă, tripanozomul se înmulțește rapid prin schizogonie. Dacă apoi insecta își face nevoile în timp ce mușcă un om, poate elibera tripanozomi care pot contamina rana mușcăturii.

Amebae

Amebele se mișcă prin extinderea unor proiecții lobe ale citoplasmei numite pseudopode (Figura 12.19a). Orice număr de pseudopode poate curge dintr-o parte a amibei, iar restul celulei va curge către pseudopode.

Entamoeba histolytica (en-ta-me'ba his-to-li'ti-ka) este singura ameba patogenă găsită în intestinul uman. Aproximativ 10% din populația umană poate fi colonizată de această amibă. Noile tehnici, inclusiv analizele ADN și legarea lectinei, au dezvăluit că ameba considerată a fi E. histolytica sunt de fapt două specii distincte. Specia nepatogene, E. dispar (dis'par) este cea mai comună. E histolytica invazivă (Figura 12.19b) provoacă disenterv amibian. În intestinul uman, E. histolytica folosește proteine numite lectine pentru a se atașa de galactoza membranei plasmatice și provoacă liza celulară. E. dispar nu are lectine care leagă galactoza. Entamoeba se transmite între oameni prin ingestia chisturilor care sunt excretate în fecalele persoanei infectate. Acanthamoeba (a-kan-tha-me'ba) care crește în apă, inclusiv în apa de la robinet, poate infecta corneea și poate cauza orbire.

Din 1990, Balamuthia (bal'am-iith-ea) a fost raportată ca cauza abceselor cerebrale numite encefalită amibiană granulomatoasă în Statele Unite şi în alte ţări. Ameba infectează cel mai adesea persoanele imunodeprimate. La fel ca Acanthamoeba, Balamuthia este o ameba cu viață liberă care se găsește în apă și nu se transmite de la om la om.

Apicomplexa

Apicomplexa nu sunt mobile în formele lor mature și sunt paraziți intracelulari obligați. Apicomplexanii se caracterizează prin prezența unui complex de organite speciale la vârfurile (vârfurile) celulelor lor (de unde și numele filumului). „Organelele din aceste complexe apicale conțin enzime care pătrund în țesuturile gazdei.

Apicomplexanii au un ciclu de viață complex care implică transmiterea între mai multe gazde. Un exemplu de apicomplexan este Plasmodium (plaz-md'de-um), agentul cauzator al malariei. Malaria afectează 10% din populația lumii, cu 300 până la 500 de milioane de

cazuri noi în fiecare an. Ciclul de viață complex face dificilă dezvoltarea unui vaccin împotriva malariei.

Plasmodium crește prin reproducere sexuală la țânțarul Anopheles (an-of'el-ez) (Figura 12.2C). Când un Anopheles care poartă stadiul infecțios al Plasmodium, numit sporozoit, mușcă un om, sporozoiții pot fi injectați în om. Sporozoiții suferă schizogonie în celulele hepatice și produc mii de descendenți numiți merozoiți, care infectează celulele roșii din sânge. Tânărul trofozoit arată ca un inel în care sunt vizibile nucleul și citoplasma. Aceasta se numește o etapă de inel figura 23.26b, pagina 6/1). Celulele roșii din sânge se rup în cele din urmă și eliberează mai mulți merozoiți. La eliberarea merozoiților, sunt eliberate și produsele lor reziduale, care provoacă febră și frisoane. Majoritatea merozoiților infectează noi celule roșii din sânge și își perpetuează ciclul de reproducere asexuată. Cu toate acestea, sonit se dezvoltă în forme sexuale masculine și feminine (gametocite). Chiar dacă gametocitele în sine nu provoacă daune suplimentare, ele pot fi culese de mușcătura unui alt țânțar Anopheles; apoi intră în intestinul țânțarului și își încep ciclul sexual. Descendența lor poate fi apoi injectată într-o nouă gazdă umană de către țânțarul care mușcă.

„Tânțarul este gazda definitivă, deoarece găzduiește stadiul de reproducere sexuală a Plasmodiumului. Ihe gazdă în care

Cum diferă dizenteria amibiană și dizenteria bacilară?

parazitul suferă reproducere asexuată (în acest caz, omul) este gazda intermediară.

Malaria este diagnosticată în laborator prin observarea microscopică a frotiurilor groase de sânge pentru prezența Plasmodium (vezi Figura 23.26, pagina 671). O caracteristică particulară a malariei este că intervalul dintre perioadele de febră cauzate de eliberarea de merozoiți este întotdeauna același pentru o anumită specie de Plasmodium și este întotdeauna un multiplu de 24 de ore. „Motivul și mecanismul pentru o asemenea precizie i-au intrigat pe oamenii de știință. La urma urmei, de ce ar trebui un parazit să aibă nevoie de un ceas biologic? Dezvoltarea Plasmodium este reglată de temperatura corpului gazdei, care în mod normal fluctuează pe o perioadă de 24 de ore. Momentul atent al parazitului asigură că gametocitele sunt mature noaptea, când

Tantarii Anopheles se hranesc si, prin urmare, faciliteaza transmiterea parazitului la o noua gazda.

Un alt parazit apicomplexan al globulelor roșii este Babesia microti (ba-be'se-a mi-kro'te). Babesia provoacă febră și anemie la persoanele imunodeprimate. În Statele Unite, se transmite prin căpușa Ixodes scapularis (iks-o' des skap-u-lâr'is).

'�.'oxoplasma gondii (toks-6-plaz'mă gon'de-e) este un alt parazit intracelular apicomplexan al omului. Ciclul de viață al acestui parazit implică pisicile domestice. Trofozoiții, numiți tahizoiți, se reproduc sexual și asexuat la o pisică infectată, iar oochisturile, fiecare conținând opt sporozoiți, sunt excretați cu fecale. Dacă oochisturile sunt ingerate de oameni sau alte animale, sporozoiții apar ca trofozoiți, care se pot reproduce în țesuturile noii gazde (vezi

Figura 23.24, pagina 669). T. gondii este periculos pentru femeile însărcinate deoarece poate provoca infecții congenitale în uter. Examenul țesuturilor și observarea T. gondb sunt utilizate pentru diagnostic. Anticorpii pot fi detectați prin ELISA și prin teste indirecte cu anticorpi fluorescenți (vezi capitolul 18).

Cryptosporidium (krip-to-spo-ri'de-um) trăiește în interiorul celulelor care căptușesc intestinul subțire și poate fi transmis la oameni prin fecalele vacilor, rozătoarelor, câinilor și pisicilor. În interiorul celulei gazdă, fiecare organism Cryptosporidium formează patru oochisturi (vezi Figura 25.18, pagina 737), fiecare conținând patru sporozoiți. Când oochistul se rupe, sporozoiții pot infecta celule noi din gazdă sau pot fi eliberați cu fecale. Vezi caseta de la pagina 357.

În anii 1980, epidemiile de diaree transmisă prin apă au fost Kicniihed pe fiecare continent, cu excepția Antarcticii. Agentul cauzal a fost identificat greșit ca fiind o cianobacterie, deoarece focarele au avut loc în lunile calde, iar agentul bolii arăta ca o celulă procariotă. În 1993, organismul a fost identificat ca un apicomplexan similar cu Cryptosporidium. În 2004, noul parazit, numit Cyclospora cayetanensis (sî'klo-spo-ră ki e-tan-en-sis), a fost responsabil pentru '300 de cazuri de diaree asociată cu mazărea de zăpadă în Statele Unite şi Canada.

Ciliații

„Urăscurile au cili care sunt similari cu flagelii, dar mai scurti decât. Cilii sunt aranjați în rânduri precise pe celulă (Figura 12.21). Ele sunt mutate la unison pentru a propulsa celula prin mediul său și pentru a aduce particulele de hrană în gură.

Singurul ciliat care este un parazit uman este Balantidium coli (bal-an-tid'e-um ko'li), agentul cauzator al unei dizenterie de tip sever, deși rar. \\ când gazda ingerează chisturi, acestea intră în intestinul gros, în care sunt eliberați trofozoiții. Trofozoiții produc proteaze și alte substanțe care distrug celulele gazdă. Trofozoitul se hrănește cu celule gazdă și fragmente de țesut. Chisturile sale sunt excretate cu fecale.

r^ble 12.4 la pagina 356 enumeră câteva protozoare parazitare tipice și bolile pe care le provoacă.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Identificați trei diferențe dintre protozoare și animale. 12-10 Au protozoarele mitocondrii? 12-11

Unde se reproduce sexuat Plasmodium? 12-12

Mucegaiuri Slime

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

12-13 Comparați și contrastați mucegaiurile de slime celular și mucegaiurile slime plasmodiale.

Mucegaiurile slime sunt strâns legate de amibe și sunt plasate în filum Amoebozoa. Există doi taxoni de mucegaiuri slime: celulare și plasmodiale. Mucegaiurile slime celulare sunt celule eucariote tipice care seamănă cu amebe. În ciclul de viață al mucegaiurilor slime celulare (Figura 12.22), celulele ameboide trăiesc și cresc prin ingerarea ciupercilor și bacteriilor prin fagocitoză. Mucegaiurile slime celulare sunt de interes pentru biologii care studiază migrația și agregarea celulară, deoarece atunci când condițiile sunt nefavorabile, un număr mare de celule ameboide se agregează pentru a forma o singură structură. Această agregare are loc deoarece unele amibe individuale produc AMP ciclic chimic (cAMP), spre care migrează celelalte amibe. Unele dintre celulele ameboide formează o tulpină; alții învârt pe tulpină pentru a forma un capac de spori, iar majoritatea se diferențiază în spori. Când sporii sunt eliberați în condiții favorabile, ei germinează

• nate pentru a forma amebe unice.

În 1973, un locuitor din Dallas a descoperit o pată roșie pulsatorie în curtea lui. „Media lui New a susținut că a fost găsită o „nouă formă de viață”. Pentru unii oameni, „creatura” a evocat amintiri înfricoșătoare ale unui vechi film științifico-fantastic. Înainte

cikate poate provoca boli la oameni?

Imaginațiile au distrus mașina prea departe, biologii au calmat cele mai mari temeri (sau cele mai mari speranțe) ale tuturor. Masa amorfă a fost doar un mucegai plasmodial de slime, au explicat ei. Dar dimensiunea sa neobișnuit de mare, de 46 cm în diametru, i-a surprins până și pe oamenii de știință.

Mucegaiurile slime plasmodiale au fost raportate științific pentru prima dată în 1729. O mucegai slime plasmodial există ca o masă de protoplasmă cu mulți nuclei (este multinucleată). Această masă de protoplasmă se numește plasmodium (Figura 12.23). Întregul plasmodium se mișcă ca o amebă uriașă; înghite resturile organice și bacteriile. Biologii au descoperit că proteinele asemănătoare mușchilor care formează microfilamente sunt responsabile pentru mișcarea plasmodiului.

Capace de spori

Spor

5 mm

TABĂRĂ

Corp fructifer cu forme de capac de spori.

Sporii sunt eliberați.

Celulele din capacul sporilor formează spori.

Limacul se oprește din migrare și începe să formeze tulpina L în stadiul de diferențiere.

Agregatul Amebae.

(0 Ameba reproduce.

Figura 12.22 Ciclul de viață generalizat al unei mucegaiuri slime celulare. Micrografia arată un capac de spori de Dictyostelium.

Nucleu

— Tulpina

(1 mm)

Ameba germinează din spori.

Reproducere asexuată

(<?) Forme de înveliș pentru a crea stadiul de migrare (melc) (0,5 mm).

CAM

TABĂRĂ

Q Amebae se deplasează către semnalul cAMP emis de o ameba.

Ce caracteristici au mucegaiurile slime cu protozoarele? Cu ciuperci?

Atunci când în laboratoare se cultivă mucegaiuri plasmodiale, se observă un fenomen numit flux citoplasmatic, în timpul căruia protoplasma din plasmodiu se mișcă și își schimbă atât viteza, cât și direcția, astfel încât oxigenul și nutrienții să fie distribuite uniform. Plasmodiumul continuă să crească atâta timp cât există suficientă hrană și umiditate pentru ca acesta să prospere.

Atunci când oricare dintre ele este insuficient, plasmodiul se separă în mai multe grupuri de protoplasme; fiecare dintre aceste grupuri formează un sporangiu cu tulpină, în care se dezvoltă spori haploizi (o formă rezistentă, în repaus, a mucegaiului slime). Când condițiile se îmbunătățesc, acești spori germinează, fuzionează pentru a forma celule diploide și se dezvoltă într-un plasmodiu multinucleat.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce mucegaiurile slime sunt clasificate cu amebe și nu cu ciuperci? 12-13

Helminți

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

12-14 Enumerați caracteristicile distinctive ale helminților paraziți.

12-15 Oferiți o justificare pentru ciclul de viață elaborat al viermilor paraziți.

2- 6 Enumerați caracteristicile celor două clase de platihelminți paraziți și dați un exemplu pentru fiecare.

12-17 Descrieți o infecție parazită în care oamenii servesc ca gazdă definitivă, ca gazdă intermediară și ca ambele.

-18 Lista* t ie caracteristicile nematodelor parazite și dați un exemplu de ouă și larve infecțioase.

12-19 Comparați și contrastați platihelminții și nematozii. - Un număr de animale parazite își petrec o parte sau toată viața la oameni. Cele mai multe dintre aceste animale aparțin a două fili:

@ Gameții haploizi fuzionează, producând zigotul.

Zigotul se dezvoltă prin diviziune nucleară și creșterea celulelor.

Forme de plasmodi multinucleate.

Sexua

reproducere

Plasmodium crește, distribuind nutrienții prin flux citoplasmatic.

Gamet

' germinează din spori.

Canalul de

fluxul citoplasmatic

* ,

@ Sporii sunt eliberați.

1 Ciclul de viață al unei mucegaiuri plasmodiale de slime. Physarum este ilustrat în microfotografii.

În ce mod diferă mucegaiurile slime celulare și acelulare?

Platyhelminthes (viermi plati) și Nematoda (viermi rotunzi). Acești viermi sunt numiți în mod obișnuit helminți. Există și specii care trăiesc liber în aceste phyla, dar ne vom limita discuția la speciile parazitare. Bolile cauzate de viermi paraziți sunt discutate în partea a patra.

Caracteristicile helminților

Helminții sunt animale eucariote multicelulare care posedă în general sisteme digestive, circulatorii, nervoase, excretoare și reproducătoare. Helminții paraziți trebuie să fie foarte specializați pentru a trăi în interiorul gazdelor lor. Următoarele generalizări disting helminții paraziți de rudele lor libere:

Pot lipsi un sistem digestiv. Ele pot absorbi nutrienți din alimentele gazdei, fluidele corporale și țesuturile.

Sistemul lor nervos este redus. Nu au nevoie de un sistem nervos extins, deoarece nu trebuie să caute hrană sau să răspundă mult la mediul lor. Mediul într-o gazdă este destul de constant.

Mijloacele lor de locomoție sunt ocazional reduse sau lipsesc complet. Deoarece sunt transferați de la gazdă la gazdă, nu trebuie să caute în mod activ un habitat potrivit.

Sistemul lor reproductiv este adesea complex. Un individ produce un număr mare de ouă, prin care o gazdă adecvată este infectată.

Ciclu de viață

Ciclul de viață al helminților paraziți poate fi extrem de complex, implicând o succesiune de gazde intermediare pentru finalizarea fiecărei etape larvare (de dezvoltare) a parazitului și o gazdă definitivă pentru parazitul adult.

Helminții adulți pot fi dioici; organele reproducătoare masculine sunt la un individ, iar organele reproducătoare feminine la altul. La acele specii, reproducerea are loc numai atunci când doi adulți de sex opus sunt în aceeași gazdă.

Helminții adulți pot fi, de asemenea, monoici sau hermafrodiți - un animal are atât organe reproducătoare masculine, cât și femele. Doi hermafrodiți pot copula și se pot fertiliza simultan unul pe altul. Câteva tipuri de hermafrodiți se fertilizează singuri.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce medicamentele folosite pentru a trata helminții paraziți sunt adesea toxice pentru gazdă? 12-14

Ce valoare are ciclul de viață complicat al helminților paraziți? 12-15

Platihelminții

Membrii filumului. Platyhelminthes, viermii plati, sunt turtiți dorsoventral. Clasele de viermi plati paraziti includ trematodele si cestodele. Acești paraziți provoacă boli sau tulburări de dezvoltare la o mare varietate de animale (Figura 12.24).

Trematode

Trematodele, sau flukes, au adesea corpuri plat, în formă de frunză, cu o ventuză ventrală și o ventuză orală (Figura 12.25). Venturile țin organismul pe loc. Flukes obțin hrană prin absorbția acesteia prin învelișul lor exterior neviu, numit cuticulă. Flukes primesc denumiri comune în funcție de țesutul gazdei definitive în care trăiesc adulții (de exemplu, fluke pulmonar, dorloge hepatic, sânge).

Cea mai frecventă cauză a diareei de recreere pe bază de apă

Pe măsură ce citiți această casetă, veți întâlni o serie de întrebări pe care microbiologii și le pun în timp ce încearcă să diagnosticheze o boală. Încercați să răspundeți la fiecare întrebare înainte de a trece la următoarea.

La o săptămână după petrecerea ei de naștere, Chloe, în vârstă de 8 ani, a avut diaree apoasă, vărsături și crampe abdominale. Mama ei a dus-o la pediatru pentru că simptomele lui Chloe nu treceau de la sine.

Ce mari sunt posibile? (Sugestie: vezi pagina 736.)

Bolile posibile au inclus giardioza, criptosporidioza, infecția diareică cu Cyclospora și dizenteria amibiană. Pediatrul lui Chloe a luat o mostră de scaun de la Chloe și a trimis-o la laborator pentru testare. Rezultatul colorării acido-rezistente a scaunului ei este prezentat în Figura A.

Care este boala?

Colorația acido-rezistentă colorează în roșu oochisturile Cryptosporidium, făcându-le astfel ușor de identificat, în acest caz, sporozoiții sunt vizibili în interiorul oochistului la săgeată. Oochisturile sunt infecțioase imediat după ce sunt excretate în fecale.

Ce altceva trebuie să știi?

Petrecerea de naștere a lui Chloe a avut loc într-un parc acvatic comunitar. Mama lui Chloe a urmărit imediat părinții celorlalți copii care au participat la petrecere. Ea a aflat că celălalt. 20 de copii au avut și diaree apoasă, vărsături sau crampe abdominale. Toți copiii s-au vindecat după infecție la 2 până la 10 zile după ce s-au îmbolnăvit.

Cum se transmite această boală?

5. Infecția cu Cryptosporidium se transmite pe cale fecal-oral. Rezultă din ingerarea oochisturilor de Cryptosporidium prin consumul de substanțe contaminate cu fecale.

alimente sau apă sau prin contact direct de la persoană la persoană sau de la animal la persoană. Doza infectioasa este mica; studiile de hrănire au demonstrat că ingerarea a cât mai puține 10 până la 30 de oochisturi poate provoca infecție la persoanele sănătoase. S-a raportat că persoanele infectate elimină 108 până la 109 oochisturi într-o singură mișcare intestinală și excretă oochisturi timp de până la 50 de zile după încetarea diareei.

Cryptosporidium a devenit cea mai frecvent recunoscută cauză a focarelor de gastroenterită asociate apei recreative, chiar și în locurile cu apă dezinfectată. A devenit o boală raportabilă în 1994 (Figura B).

Cum pot fi prevenite focarele de Cryptosporidium?

Se știe că speciile Cryptosporidium sunt rezistente la majoritatea dezinfectanților chimici, cum ar fi clorul. Recomandările pentru reducerea riscului de infecție includ următoarele:

12.000

ora 17

LM

Figura A Pată acido-rezistentă a fecalelor lui Chloe.

Nu înotați în timpul și timp de 2 săptămâni după boala diareică.

Evitați înghițirea apei din piscină.

Spălați-vă mâinile după ce ați folosit toaleta sau după ce ați schimbat scutecele.

Sursa: Adaptare din MMWR 58(22)1615-618, 12 iunie 2009.

4.

..j 10.000

■

tn

o

C

<D

E

8.000

6.000

4.000

2.000

':900 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 An

Figura B Cazuri raportate în Statele Unite.

duce). Domul hepatic asiatic Clonorchis sinensis (klo-nor'kis sinensis) este observat ocazional la imigranții din Statele Unite, dar nu poate fi transmis deoarece gazdele sale intermediare nu se află în Statele Unite.

Pentru a exemplifica ciclul de viață al unui fluke, să ne uităm la fluke pulmonar, Paragonimus, spp (păr-ă-gon'e-mus). Speciile de Paragonimus apar în întreaga lume. P. kellicotti (kelTi-kot-te), endemic în Statele Unite, a fost asociat cu consumul crud

Figura 12.24 Infecția cu un platihelmint parazit. O creștere a trematodului Ribeiroia în ultimii ani a provocat broaște deformate. Broaște cu mai multe membre au fost găsite din Minnesota până în California. Cercaria trematodului infectează mormoloci. Metacercariile enchistate deplasează mugurii membrelor în curs de dezvoltare, provocând dezvoltarea anormală a membrelor. Creșterea parazitului se poate datora scurgerii de îngrășăminte care crește algele, care sunt hrană pentru melcul gazdă intermediară a parazitului.

Ce stadiu de coadă a parazitului trăiește într-un melc?

raci în excursii cu pluta. Fluke pulmonar adult trăiește în bronhiolele oamenilor și ale altor mamifere și are aproximativ 6 mm lățime și 12 mm lungime. Adulții hermafrodiți eliberează ouă în bronhii. Deoarece sputa care conține ouă este frecvent înghițită, ouăle sunt de obicei excretate în fecalele gazdei definitive. Pentru ca ciclul de viață să continue, ouăle trebuie să ajungă la un corp de apă. Are loc o serie de pași care asigură că dorlotele adulți se pot maturiza în plămânii unei noi gazde. Ciclul de viață este prezentat în Figura 12.26.

Într-un diagnostic de laborator, sputa și fecalele sunt examinate la microscop pentru a depista ouăle de doumat. Infecția rezultă din consumul de crustacee de apă dulce insuficient gătite, iar boala poate fi prevenită prin gătirea temeinică a racilor și a crabilor de apă dulce.

Cercariile de sânge Schistosoma (shis-to-sd'ma) nu sunt ingerate. În schimb, ei pătrund prin pielea gazdei umane și intră în sistemul circulator. Adultii se gasesc in anumite vene abdominale si pelvine. Boala schistosomiaza este o problemă majoră de sănătate mondială; va fi discutat mai departe în capitolul 23 (pagina 674).

Cestode

Cestodele, sau teniile, sunt paraziți intestinali. Structura lor este prezentată în Figura 12.27. Capul, sau scolex (plural: scoleces), are ventuze pentru atașarea la mucoasa intestinală a gazdei definitive; unele specii au și cârlige mici pentru atașare. Teniile nu ingerează țesuturile gazdelor lor; de fapt, le lipsește complet un sistem digestiv. Pentru a obține nutrienți din intestinul subțire, ei absorb alimentele prin cuticulă. Corpul este format din segmente numite proglotide. Proglotidele sunt produse continuu de regiunea gâtului scolexului, atâta timp cât scolexul este atașat și viu. Fiecare proglotidă matură conține atât organe reproducătoare masculine, cât și feminine. Proglotidele cele mai îndepărtate de scolex sunt cele mature care conțin ouă. Proglotidele mature sunt în esență pungi de ouă, fiecare dintre ele infecțioase pentru gazda intermediară adecvată.

Oamenii ca gazde definitive Adulții din Taenia saginata (te'ne-ă sa-ji-nă'tă), tenia de vită, trăiesc la om și pot atinge o lungime de 6 m. Scolexul are aproximativ 2 mm lungime și este urmat de o mie sau mai multe proglotide. Fecalele unui om infectat conțin proglotide mature, fiecare dintre ele conține mii de ouă. Pe măsură ce proglotidele se îndepărtează de materialul fecal, ele își măresc șansele de a fi ingerate de un animal care pășește. La ingerarea de către bovine, larvele eclozează din ouă și trec prin peretele intestinal. Larvele migrează către mușchi (carne), în care se enchisează sub formă de cisticerci. Când cisticercii sunt ingerați de oameni, toți, cu excepția scolexului, sunt digerați. Scolexul se ancorează în intestinul subțire și începe să producă proglotide.

(a) Anatomia Fluke

Figura 12.25 Flukes, (a) Anatomia generală a unui fluke adult, prezentată în secțiune transversală. Venturile bucale și ventrale atașează fluke de gazdă. Gura este situată în

centrul ventuzei bucale. Flukes sunt hermafrodite; fiecare animal conține atât testicule, cât și ovare, (bj Fluke hepatic asiatic Clonorchis sinensis. Observați sistemul digestiv incomplet. Infestările puternice pot bloca căile biliare din ficat.

(b) Clonorchis sinensis

LM

5 mm

De ce sistemul digestiv al viermilor plat este numit „incomplet”?

Gazdă definitivă

Gazdă intermediară

Cercaria

Redia

Metacercaria

(0,25-0,5 mm)

În interiorul melcului, miracidium se dezvoltă în redia, care se reproduce asexuat pentru a produce rediae; mai multe cercarii se dezvoltă în cadrul redi

Miracidium

(0,8 mm lungime)

Cercaria (0,5 mm lungime)

(S) Miracidium \ se dezvoltă \ în ou și \ eclozează \ din ou.

Ouăle ajung în apă după ce sunt excretate în fecale.

Cercaria lasă melcul și intră în raci.

(||) Miracidiul care înotă liber intră în melc.

Reproducere asexuată

La raci, cercaria \ enchistă pentru a produce \ metacercaria.

-■ -Sexual ' ■ reproducere

O Racii infectați sunt consumați de oameni, iar metacercaria se dezvoltă în dorloat adult. ® Domul adult hermafrodit eliberează ouă în plămânul uman.

g re 1 Ciclul de viață al fluke pulmonar, Paragonimus, spp. Trematodul se reproduce sexual la om și asexuat la melc, prima gazdă intermediară. Larvele închistate în sc con gazda intermediară, crabi de apă dulce și raci, infectează oamenii și alte mamifere atunci când sunt ingerate. Vezi, de asemenea, ciclul de viață Schistosoma din Figura 23.28 (pagina 674).

°Ce valoare are acest ciclu de viață complex pentru Paragonimus?

Diagnosticul infecției cu tenia la om se bazează pe prezența proglotidelor mature și a ouălor în fecale. Cisticercii pot fi observați macroscopic în carne; prezența lor este denumită „carne de vită mizerabilă”. Inspectarea cărnii de vită destinată consumului uman pentru aspectul „mizerabil” este o modalitate de a preveni infecțiile cu tenia sfeclei. O altă metodă de prevenire este evitarea utilizării apelor uzate umane netratate ca îngrășământ în pășunile.

Oamenii sunt singura gazdă definitivă cunoscută a teniei de porc, Laenia solium. Viermii adulți care trăiesc în intestinul uman preduc ouăle, care sunt eliminate în fecale. Când ouăle sunt consumate de porci, helmintul larvar se enchistă în mușchii porcului; oamenii se infectează atunci când mănâncă carne de porc insuficient gătită. Ciclul om-porc-uman al T. solium este comun în America Latină, Asia și Africa. În Statele Unite, totuși, T. solium este practic inexistent la porci; parazitul se transmite de la om la om. Ouăle vărsate de o persoană și ingerate de o altă persoană eclozează, iar larvele se chistează în creier și în alte părți ale corpului, provocând cisticercoză (vezi Figura 25.21, pagina 739). Ihe Luman care găzduiește Tsolium s -arvae servește ca o pierdere intermediară. Aproximativ 7% din cele câteva sute de cazuri raportate în ultimii ani au fost dobândite de oameni care nu au fost niciodată în afara Statelor Unite. Este posibil să se fi infectat prin contactul casnic cu persoane care s-au născut sau au călătorit în alte țări.

Oamenii ca gazde intermediare Oamenii sunt gazde intermediare pentru Echinococcus granulosus (e-kin-o-kok'kus granulo'sus), prezentate în Figura 12.28. Câinii și coioții sunt gazdele definitive pentru acest minut (2-8 mm) tenia.

(2) Ouăle sunt excretate cu fecale.

0 Ouăle sunt ingerate de căprioare, oi sau oameni. Oamenii se pot infecta și prin contaminarea mâinilor cu fecale sau saliva de la un câine care s-a lins.

Care sunt asemănările dintre tenia și flukes?

©Ouăle eclozează în intestinul subțire al omului, iar larvele migrează către ficat sau plămâni.

@ Larva se dezvoltă într-un chist hidatic. Chistul conține „capsule de puiet”, din care ar putea fi produse mii de scoli.

© Oamenii sunt un punct mort pentru parazit, dar în sălbăticie, chisturile ar putea fi la o căprioară care este mâncată de un lup.

Scolecele ar putea să se atașeze în intestinul lupului și să producă proglotide.

Diagnosticul chisturilor hidatice se face frecvent numai prin autopsie, deși razele X pot detecta chisturile (vezi Figura 25.22, pagina 741).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Diferențiază Paragonimus și Taenia. 12-16

Nematode

Membrii Phylum Nematoda, viermii rotunzi, sunt cilindrici și conici la fiecare capăt. Viermii rotunzi au un sistem digestiv complet, format dintr-o gură, un intestin și un anus. Majoritatea speciilor sunt dioice. Masculii sunt mai mici decât femelele și au unul sau două spicule întărite pe capetele lor posterioare. Spiculele sunt folosite pentru a ghida sperma către porul genital al femeii.

Unele specii de nematode trăiesc liber în sol și apă, iar altele sunt paraziți pe plante și animale. Unii nematozi își trec întregul ciclu de viață, de la ou la adult matur, într-o singură gazdă.

Viermii rotunzi intestinali sunt cele mai frecvente cauze ale bolilor infecțioase cronice. Cele mai frecvente sunt Ascaris, anchilostoma și tricocelușii, care infectează peste 2 miliarde de oameni în întreaga lume. Infecțiile cu nematode ale oamenilor pot fi împărțite în două categorii: cele în care oul este infecțios și cele în care larva este infecțioasă.

Ouă infecțioase pentru oameni

Ascaris lumbricoides (as'kar-is him-bri-koi'dez) este un nematod mare (30 cm lungime) care infectează peste 1 miliard de oameni din întreaga lume (Figura 25.24, pagina 742). Este dioic cu dimorfism sexual; adica viermii mascul si femela arata distinct diferit, masculul fiind mai mic cu coada ondulata. Adultul Ascaris trăiește exclusiv în intestinele subțiri ale oamenilor; se hrănește în primul rând cu alimente semidigerate. Ouăle, excretate cu fecale, pot supraviețui în sol pentru perioade lungi până când sunt ingerate accidental de către o altă gazdă. Ouăle eclozează în intestinul subțire al gazdei. Larvele ies apoi din intestin și intră în sânge. Sunt transportați în plămâni, unde cresc. Larvele vor fi apoi tușite, înghițite și returnate în intestinul subțire, unde se maturizează în adulți.

Viermele rotunzi al ratonului, Baylisascaris procyonis, este un viermi rotund în curs de dezvoltare în America de Nord. Ratonii sunt gazda definitivă, deși viermii rotunzi adulți pot trăi și la câini domestici. Ouăle sunt vărsate cu fecale și sunt ingerate de o gazdă intermediară, de obicei un iepure. Ouăle ingerate eclozează în intestinele iepurilor și oamenilor. Larvele migrează printr-o varietate de țesuturi, provocând o afecțiune numită larva migrans. Infecția duce adesea la simptome neurologice severe sau la moarte. Larva migrans poate fi cauzată și de Toxocara caniș (de la câini rom) și de T. cati (de la pisici). Aceste animale de companie sunt gazdele intermediare și definitive, dar oamenii se pot infecta prin ingerarea ouălor de Toxocara vărsate în fecalele animalelor. Se estimează că 14% din populația SUA a fost infectată. Copiii sunt cel mai probabil să fie infectați, probabil pentru că se joacă în sol și cutii cu nisip, unde pot fi găsite fecale de animale.

Ou (30-38pm)

Scolex

10 cm

Gazdă definitivă

Tenia adultă

Gazdă intermediară

Reproducerea sexuală

Gazdă intermediară

Scolecele de la chist se ataseaza de inestina si devin adulti.

Tenia adultă eliberează ouă.

Gazda definitivă mănâncă gazda intermediară, ingerând chisturi.

i.:^ Larvele se dezvoltă în chisturi hiadice.

(y$ Gazda intermediară ingeră ouă.

Capsula puiet

Scolex

Figura 12. Ciclul de viață al teniei, Echinococcus, spp. Câinii sunt cea mai comună gazdă definitivă a E. granulosus. Infecțiile cu E. multilocularis la om sunt rare. Parazitul își poate

finaliza ciclul de viață doar dacă chisturile sunt ingerate de o gazdă definitivă care mănâncă gazda intermediară.

a fi într-un om nu este benefic pentru Echinococcus?

Un miliard de oameni din întreaga lume sunt infectați cu Trichuris trichiura, sau vierme. „Viermii sunt răspândiți de la o persoană la alta prin transmitere fecal-orală sau prin alimente contaminate cu fecale. Boala apare cel mai adesea în zonele cu vreme tropicală și practici necorespunzătoare de salubritate și în rândul copiilor.

Oxiuriul Enterobius vermicularis (en-te-rd'be-us ver-mi-ku-lar'is) își petrece întreaga viață într-o gazdă umană (Figura 12.29). Oxiurii adulți se găsesc în intestinul gros, brom acolo, oxiurii femele migrează în anus pentru a-și depune ouăle pe pielea perianală. Ouăle pot fi ingerate de gazdă sau de o altă persoană expusă prin îmbrăcăminte sau așternut contaminat.

Larve infecțioase pentru oameni

Anchilostoma adulți, Necator americanus (ne-kă'tor a-me-ri-ka'nus) și Ancylostoma duodenale (an-sil-os'toma dii'o-den-al-e), trăiesc în intestinul subțire al omului (Figura 25.23, pag. 741); ouăle sunt excretate în fecale. Larvele eclozează în sol, unde se hrănesc cu bacterii. O larvă intră în gazda ei pătrunzând în pielea gazdei. Apoi intră într-un vas de sânge sau limfatic, care îl transportă la plămâni. Este tusit în spută, înghițit și în cele din urmă transportat la intestinul subțire.

Trichineloza este cauzată de un nematod pe care gazda îl dobândește prin consumul de larve închistate din carnea insuficient gătită a animalelor infectate (vezi pagina 743). Nematodul, Dirofdaria immitis (dir'6-fi-lâr-e-â im'mi-tis), este răspândit de la gazdă la gazdă

(a) Oxiuri adult

Figura 12.29 Oxiurii Enterobius vermicularis. (a) Oxiurii adulți trăiesc în intestinul gros al oamenilor. Majoritatea viermilor rotunzi sunt dioici, iar femela (stânga și microfotografia) este adesea net mai mare decât masculul (dreapta), (b) Ouăle de oxiuri sunt depuse de femela pe pielea perianală noaptea.

prin muşcăturile ţânţarilor Aedes. Afectează în primul rând câinii și pisicile, dar poate infesta pielea umană, conjunctiva sau plămânii. Larvele injectate de țânțar migrează către diferite organe, unde se maturizează în adulți. Viermele parazit se numește vierme cardiacă deoarece stadiul adult este adesea în inima gazdei animalului, unde își poate ucide gazda prin insuficiență cardiacă congestivă (Figura 12.30). Boala apare pe fiecare continent, cu excepția Antarcticii. Bacteriile Wolbachia par a fi esențiale pentru dezvoltarea embrionilor de vierme (vezi caseta din Capitolul 11 la pagina 308.)

Patru genuri de viermi rotunzi numiti anisakine sau viermi ondulați pot fi transmise la oameni din pești și calmari infectaţi. Larvele de anisakine se află în mezenterele intestinale

ale peștilor și migrează către mușchi atunci când peștele moare. Congelarea sau gătitul temeinic va ucide larvele.

Tabelul 12.5 de la pagina 364 enumeră helminții paraziți reprezentativi pentru fiecare filum și clasă și bolile pe care le provoacă.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care este gazda definitivă pentru Enterobius? 12-17

Ce stadiu al Dirofilaria immitis este infecțios pentru câini și pisici? 12-18

este un vector și o gazdă definitivă?

Găsești un vierme parazit în scutecele unui copil. De unde știi dacă este o Taenia sau un Necator? 12-19

Artropodele ca vectori

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

12-20 Definiți vectorul artropodelor.

12-21 Diferențiază o căpușă de un țânțar și numește o boală transmisă de fiecare.

Artropodele sunt animale caracterizate prin corpuri segmentate, schelete externe dure și picioare articulate. Cu aproape 1 milion

specie, acesta este cel mai mare filum din regnul animal. Deși artropodele nu sunt microbi în sine, le vom descrie pe scurt aici, deoarece un tew suge sângele oamenilor și al altor animale și poate transmite boli microbiene în timp ce face acest lucru. Artropodele care poartă microorganisme patogene se numesc vectori. Scabia și pediculoza sunt boli care sunt cauzate de artropode (vezi capitolul 21, paginile 607-608).

Clasele reprezentative de artropode includ următoarele:

Arachnida (opt picioare): păianjeni, acarieni, căpușe

Crustacee (patru antene): crabi, raci

Insecte (șase picioare): albine, muște, păduchi

Tabelul 12.6 enumeră acele artropode care sunt vectori importanți, iar figurile 12.31, 12.32 și 12.33 ilustrează unele dintre ele. Aceste insecte și căpușe locuiesc pe un animal numai atunci când se hrănesc.

Figura 12.33 Vectori de artropode, (a) Păduchiul uman, Pediculus. 'ci rhe căprioare zboară, Chrysops. (d) Th? insectă de sărut, Triatoma.

fb) Puricii de șobolan, Xenopsylla.

Numiți câte un agent patogen transportat de fiecare dintre acești vectori.

TABELUL 12.5 Helminți paraziți reprezentativi

TABELUL 12o& Vectori artropozi importanți ai bolilor umane

O excepție de la aceasta este păduchiul, care își petrece întreaga viață pe gazdă și nu poate supraviețui mult timp departe de o gazdă.

Unii vectori sunt doar un mijloc mecanic de transport pentru un agent patogen. De exemplu, muștele își depun ouăle pe materie organică în descompunere, cum ar fi fecalele. În timp ce face acest lucru, o muscă de casă poate ridica un agent patogen de pe picioare sau de pe corp și poate transporta agentul patogen în hrana noastră.

Unii paraziți se înmulțesc în vectorii lor. Când se întâmplă acest lucru, paraziții se pot acumula în vectori fecale sau saliva. Un număr mare de paraziți poate fi apoi depus pe sau în gazdă în timp ce vectorul se hrănește acolo. Spirocheta care provoacă boala Lyme este transmisă de căpușe în acest mod (vezi capitolul 23, pagina 658), iar virusul West Nile este transmis în același mod de către țânțari (vezi capitolul 22, pagina 631).

Schița de studiu

După cum sa discutat mai devreme, Plasmodium este un exemplu de parazit care necesită ca vectorul său să fie și gazda definitivă. Plasmodium se poate reproduce sexual numai în intestinul unui țânțar Anopheles. Plasmodium este introdus într-o gazdă umană cu saliva țânțarului, care acționează ca un anticoagulant care menține sângele să curgă.

î o eliminarea bolilor transmise prin vectori, lucrătorii din sănătate se concentrează pe eradicarea vectorilor.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Vectorii pot fi împărțiți în trei tipuri majore, în funcție de rolurile pe care le joacă pentru parazit. Enumerați cele trei tipuri de vectori și o boală transmisă de fiecare. 12-20

Să presupunem că vezi un artropod pe brațul tău. Cum vei determina dacă este o căpușă sau un purice? 12-21

Master igMICROBIOLOGIE

fest-vă înțelegerea cu chestionare, examinare microbi și un capitol post-test la www.masteringmicrobiology.com.

Ciuperci (p. 331-342) .

Micologia este studiul ciupercilor.

Numărul infecțiilor fungice grave este în creștere.

Ciupercile sunt chemoheterotrofe aerobe sau facultativ anaerobe.

Majoritatea ciupercilor sunt descompunetoare, iar câteva sunt paraziți ai plantelor și animalelor.

Caracteristicile ciupercilor (p. 332-336)

Un talus fungic este format din filamente de celule numite hife; o masă de hife se numește miceliu.

Drojdiile sunt ciuperci unicelulare. Pentru a se reproduce, drojdiile de fisiune se divid simetric, în timp ce drojdiile în devenire se divid asimetric.

Mugurii care nu se separă de celula părinte formează pseudohife.

Ciupercile dimorfe patogene sunt asemănătoare drojdiei la 37°C și mucegaiului la 25°C.

Ciupercile sunt clasificate în funcție de ARNr.

Sporangiosporii și conidiosporii sunt produși asexuat.

Sporii sexuali sunt de obicei produși ca răspuns la circumstanțe speciale, adesea schimbări în mediu.

Ciupercile pot crește în medii aerobe acide, cu umiditate scăzută.

Sunt capabili să metabolizeze carbohidrații complecși.

Ciuperci importante din punct de vedere medical (p. 337-339)

Zygomycota au hife cenocitare și produc sporangiospori și zigospori.

Microsporidiilor lipsesc mitocondriile și microtubuli; provoacă diaree la bolnavii de SIDA.

„Ascomycota are hife septate și produc ascospori și frecvent conidiospori.

Lasidiomycota au hife septate și produc bazidiospori; unele produc conidiospori.

Ciupercile 1'eleomorfe produc spori sexuali si asexuati; ciupercile anamorfice produc numai spori asexuați.

Boli fungice (p. 339-341)

Micozele sistemice sunt infecții fungice care afectează multe țesuturi și organe.

Micozele subcutanate sunt infecții fungice de sub piele.

Micozele cutanate afectează țesuturile care conțin cheratina, cum ar fi părul, unghiile și pielea.

Micozele superficiale sunt localizate pe firele de păr și pe celulele superficiale ale pielii.

.3. Micozele oportuniste sunt cauzate de ciuperci care de obicei nu sunt patogene.

Micozele oportuniste pot infecta orice țesut. Cu toate acestea, acestea sunt de obicei sistemice.

Efectele economice ale ciupercilor (p. 341-342)

Saccharomyces și Trichoderma sunt folosite în producția de alimente.

Ciupercile sunt folosite pentru combaterea biologică a dăunătorilor.

Alterarea mucegaiului a fructelor, cerealelor și legumelor este mai frecventă decât alterarea bacteriană a acestor produse.

Multe ciuperci provoacă boli la plante.

Licheni (p. 342-343)

Un lichen este o combinație mutualistă între o algă (sau o cianobacterie) și o ciupercă.

„Alga fotosintetizează, furnizând carbohidrați pentru lichen; ciuperca asigură o reținere.

Lichenii colonizează habitate care nu sunt potrivite fie pentru alge, fie pentru ciupercă.

Lichenii pot fi clasificați pe baza morfologiei ca crustoze, folioase sau fruticoze.

Alge (p. 343-348)

Algele sunt unicelulare, filamentoase sau multicelulare (talice).

Majoritatea algelor trăiesc în medii acvatice.

Caracteristicile algelor (p. 343-345)

Algele sunt eucariote; majoritatea sunt fotoautotrofe.

Talusul algelor multicelulare constă, de obicei, dintr-un stip, un suport și lame.

Algele se reproduc asexuat prin diviziune și fragmentare celulară.

Multe alge se reproduc sexual.

Algele fotoautotrofe produc oxigen.

Algele sunt clasificate în funcție de structurile și pigmenții lor.

Fila selectată de alge (pag. 345-348)

Algele brune (kelp) pot fi recoltate pentru algină.

Algele roșii cresc mai adânc în ocean decât alte alge.

Algele verzi au celuloza si clorofila a si b si depoziteaza amidon.

Diatomeele sunt unicelulare și au pereți celulari de pectină și silice; unele produc o neurotoxină.

Dinoflagelatele produc neurotoxine care cauzează intoxicații paralizante cu crustacee și ciguatera.

Oomicotele sunt heterotrofe; acestea includ descompozitori și agenți patogeni.

Rolurile algelor în natură (p. 348)

Algele sunt producatorii primari in lanturile trofice acvatice.

Algele planctonice produc cea mai mare parte a oxigenului molecular din atmosfera Pământului.

Petrolul este resturile fosile ale algelor planctonice.

Algele unicelulare sunt simbioți la animale precum Tridacna.

Protozoare (p. 348-353)

Protozoarele sunt chemoheterotrofe unicelulare, eucariote.

Protozoarele se găsesc în sol și apă și ca microbiotă normală la animale.

Caracteristicile protozoarelor (p. 348-349)

Forma vegetativă se numește trofozoit.

Reproducerea asexuată se face prin fisiune, înmugurire sau schizogonie.

Reproducerea sexuală se face prin conjugare.

În timpul conjugării ciliate, doi nuclei haploizi fuzionează pentru a produce un zigot.

Unele protozoare pot produce un chist care oferă protecție în condiții de mediu nefavorabile.

Protozoarele au celule complexe cu o peliculă, un citostom și un por anal.

Important din punct de vedere medical al protozoarelor (p. 349-353)

Trichomonas și Giardia nu au mitocondrii și au flageli.

Euglenozoarele se deplasează prin flageli și nu au reproducere sexuală; acestea includ Trypanosoma.

Amebae includ Entamoeba și Acanthamoeba.

Apicomplexa au organele apicale pentru penetrarea țesutului gazdă; acestea includ Plasmodium și Cryptosporidium.

Giliatele se deplasează cu ajutorul cililor; Balantidium coli este parazitul ciliat uman.

Mucegaiuri Slime (p. 353-354)

Mucegaiurile slime celulare seamănă cu amebe și ingerează bacteriile prin fagocitoză.

Mucegaiurile plasmodiale de slime constau dintr-o masă multinucleată de protoplasmă care înghiți resturile organice și bacteriile pe măsură ce se mișcă.

Helminți (p. 354-363)

Viermii plati paraziți aparțin filumului Platyhelminthes.

Viermii rotunzi paraziți aparțin filumului Nematoda.

Caracteristicile helminților (p. 355-356)

Helminții sunt animale multicelulare; câțiva sunt paraziți ai oamenilor.

Anatomia și ciclul de viață al helminților paraziți sunt modificate pentru parazitism.

Stadiul adult al unui helmint parazit se găsește la gazda definitivă.

Fiecare stadiu larvar al unui helmint parazit necesită o gazdă intermediară.

Helminții pot fi monoici sau dioici.

Platyhelminths (p. 356-360)

Viermii plati sunt animale turtite dorsoventral; viermii plati paraziți pot lipsi de un sistem digestiv.

Trematodele adulte, sau trematodele, au o ventuză bucală și ventrală cu care se atașează de țesutul gazdă.

IQ Ouăle de trematode eclozează în miracidie care înotă liber care intră în prima gazdă intermediară; se dezvoltă două generații de rediae; rediae devin cercarii care ies din prima gazdă intermediară și pătrund în a doua gazdă intermediară; cercariae enchist ca metacercariae; metacercariile se dezvoltă în adulți în gazda definitivă.

Un cestod, sau tenia, constă dintr-un scolex (cap) și proglotide.

Oamenii servesc drept gazdă definitivă pentru tenia de vită, iar bovinele sunt gazda intermediară.

Oamenii servesc ca gazdă definitivă și pot fi o gazdă intermediară pentru tenia de porc.

Oamenii servesc ca gazdă intermediară pentru Echinococcus granulosus; gazdele definitive sunt câinii, lupii și vulpile.

Nematode (p. 360-363)

. 5. .Viermii rotunzi au un sistem digestiv complet.

16. Nematozii care infectează oamenii cu ouăle lor includ și Ascaris, Trichuris și Enterobius.

Nematozii care infectează oamenii cu larvele lor includ viermii anchilostomiei și Trichinella.

Artropodele ca vectori (pp. 363-364)

Animalele cu articulații, inclusiv căpușe și insecte, aparțin filumului Arthropoda. _

' - Artropodele care poartă boli sunt numite vectori.

Bolile transmise prin vectori sunt eliminate cel mai eficient prin controlul sau eradicarea vectorilor.

Întrebări de studiu

Răspunsurile la întrebările de revizuire și alegere multiplă pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

DESENAȚI-O

Recenzie

1. În continuare este o listă de ciuperci, metodele lor de intrare în organism și locurile de infecții pe care le provoacă. Clasificați fiecare tip de micoză ca cutanată, oportunistă, subcutanată, superficială sau sistemică.

10. Un ciclu de viață generalizat al ficatului Clonorchis

sinensis este prezentat mai jos Etichetați etapele fluke. Identificați gazda/gazdele intermediare. Identificați gazda (gazdele) definitive. Cărui filum și categorie aparține acest animal?

O cultură mixtă de Escherichia coli și Pehicillium chrysogenum este inoculată pe următoarele medii de cultură. Pe ce mediu v-ați aștepta ca fiecare să crească? De ce?

0,5% peptonă în apă de la robinet

10% glucoză în apa de la robinet

Discutați pe scurt importanța lichenilor în natură. Discutați pe scurt importanța algelor în natură.

Diferențierea mucegaiurilor slime celulare și plasmodiale. Cum supraviețuiește fiecare condiții de mediu nefavorabile?

Completează următorul tabel.

Filum

Metoda motilității Un parazit uman

Diplomonade	(a)	(b)
Microsporidia	(c)	fd)
Amebae	(e) __	(f)
Apicomplexa	(g)	(h)
Ciliații (i)		(j)
Euglenozoa	(k)	(I)
Parabasalide	(m)	(n)

De ce este semnificativ faptul că Trichomonas nu are un stadiu de chist? Numiți un parazit protozoar care are un stadiu de chist.

Prin ce mijloace se transmit la om paraziții helmintici?

Majoritatea nematodelor sunt dioice. Ce înseamnă acest termen? Cărui filum aparțin nematozii?

' **Identificați structurile acestei eucariote, care**

are afinitate pentru keratina.

Alegere Multiplă

1. Câte phyla sunt reprezentate în următoarea listă de organisme: Echinococcus, Cyclospora, Aspergillus, Taenia, Toxoplasma, Trichinella?

a-1 d. 4

b- 2 e. 5

c. 3

Utilizați următoarele opțiuni pentru a

metacercaria

redia

adult

raspunde la intrebarile 2 si 3:

miracidium

cercaria

DĂ-I NUME

ora 12

LM

Puneți etapele de mai sus în ordinea dezvoltării, începând cu ou-

5,4, 1,2, 3 d. 3,4, 5,1,2

4,2,5,1,3 e. 2,4,5, 1,3

2, 5, 4, 3, 1

[fa melc este prima gazdă intermediară a unui parazit cu aceste etape, care stadiu s-ar găsi la melc?

a-1 d 4

b- 2 e. 5

c. 3

Care dintre următoarele afirmații despre drojdii sunt adevărate?

Drojdiile sunt ciuperci.

Drojdiile pot forma pseudohife.

Drojdiile se reproduc asexuat prin înmugurire.

Drojdiile sunt facultativ anaerobe.

Toate drojdiile sunt patogene.

Toate drojdiile sunt dimorfe.

1,2, 3,4 d. 1,3,5,6

3,4, 5, 6 e. 2,3,4

2, 3, 4, 5

Care dintre următoarele evenimente urmează fuziunea celulară într-un ascomicet?

formarea conidioforului

germinarea conidiosporilor

deschiderea ascusului

formarea de ascospore

eliberare de conidiospori

Gazda definitivă pentru Plasmodium vivax este

uman. c. un sporocit.

Anopheles. *d. un gametocit.*

Puricii sunt gazda intermediară pentru tenia Dipylidium caninum, iar câinii sunt gazda definitivă. Ce stadiu al parazitului ar putea fi găsit în purice?

larva de cysticerus c. scolex

proglotide d. adult

Utilizați următoarele opțiuni pentru a răspunde la întrebările 8-10:

Apicomplexa c. dinoflagelate

ciliati d. Microsporidia

Aceștia sunt paraziți intracelulari obligați cărora le lipsesc mitocondriile.

Aceștia sunt paraziți nemotili cu organele speciale pentru penetrarea țesutului gazdă.

Aceste organisme fotosintetice pot provoca intoxicații paralizante cu crustacee.

Gândire critică

Dimensiunea unei celule este limitată de raportul suprafață-volum; adică dacă volumul devine prea mare, căldura internă nu poate fi disipată, iar nutrienții și deșeurile nu pot fi transportate eficient. Cum reușesc mucegaiurile plasmodiale slime să ocolească regula suprafață-volum?

Ciclul de viață al teniei de pește Diphyllobothrium este similar cu cel al Taenia saginata, cu excepția faptului că gazda intermediară este peștele. Descrieți ciclul de viață și metoda de transmitere la om. De ce este mai probabil peștii de apă dulce să fie o sursă de infecție cu tenii decât peștii marini?

3. Trypanosoma brucei gambiense – partea (a) din figură – este agentul cauzal al bolii somnului africane. Cărui filum aparține? Partea (b) prezintă un ciclu de viață simplificat pentru T. b. gambiense. Identificați gazda și vectorul acestui parazit.

(b)

Aplicații clinice

O fată a făcut convulsii generalizate. O scanare CT a evidențiat o singură leziune cerebrală compatibilă cu o tumoare. Biopsia leziunii a evidențiat un cisticerc. Pacientul locuia în Carolina de Sud și nu călătorise niciodată în afara statului. Ce parazit a provocat

boala ei? Cum se transmite această boală? Cum ar putea fi prevenit?

Un fermier din California a făcut febră, mialgie și tuse. Un examen cu raze X toracice a evidențiat un infiltrat în plămân. Examinarea microscopică a sputei a evidențiat celule rotunde, în devenire. O cultură de spută a crescut micelii și artroconidii. Ce organism este cel mai probabil cauza simptomelor? Cum se transmite această boală? Cum ar putea fi prevenit?

Un adolescent din California s-a plâns de febră remitentă, frisoane și dureri de cap. Un frotiu de sânge a scos la iveală celule în formă de inel în sângele său roșu;;s. A fost tratat cu succes cu primachină și clorochină. Pacientul locuiește în apropierea râului San Luis Rey și nu are antecedente de călătorii în străinătate, transfuzii de sânge sau consum de droguri intravenos. Care este boala? Cum a fost achizitionat?

Viruși, viroizi și prioni

V

irusurile sunt prea mici pentru a fi văzute cu un microscop cu lumină și nu pot fi cultivate în afara I osturilor lor. Prin urmare, deși bolile virale nu sunt noi, virusurile în sine nu au putut fi studiate până în secolul al XX-lea. În 886, chimistul olandez Adolf Mayer a arătat că boala mozaicului de tutun (7MD) se transmite de la o plantă bolnavă la o plantă sănătoasă. În 1892, în încercarea de a izola cauza TMD, bacteriologul rus Dimitri Iwanowski a filtrat seva furnicilor bolnavi printr-un filtru de porțelan care a fost conceput pentru a reține bacteriile. Se aștepta să găsească microbul prins în filtru; în schimb, a descoperit că agentul infecțios ti * a trecut prin porii minusculi ai filtrului. Când a infectat plante sănătoase cu lichidul filtrat, acestea au contractat TMD. Prima boală umană asociată cu un agent filtrabil a fost febra galbenă.

Progresele în tehnicile biologice moleculare în anii 1980 și 1990 au condus la identificarea mai multor viruși noi, inclusiv virusul imunodeficienței gripale (coronavirus asociat cu SARS) virusul și virusul hepatitei A transmise prin alimente discutate în cazul clinic Bolile umane cauzate de viruși vor fi discutate în partea a patra. În acest capitol, vom studia biologia virusurilor.

Caracteristicile generale ale virusurilor

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

13-1 Diferențierea unui virus de o bacterie.

În urmă cu o sută de ani, cercetătorii nu și-au putut imagina particule submicroscopice și, astfel, au descris agentul infecțios drept contagium vivum fluidum - un fluid contagios. În anii 1930, oamenii de știință au început să folosească cuvântul virus, cuvântul latin pentru otravă, pentru a descrie acești agenți filtrabili. Natura virusurilor a rămas însă evazivă până în 1935, când Wendell Stanley, un chimist american, a izolat virusul mozaic al tutunului, făcând posibilă pentru prima dată realizarea de studii chimice și structurale asupra unui virus purificat. Aproximativ în același timp, invenția microscopului electronic a făcut posibilă observarea virușilor.

Întrebarea dacă virușii sunt organisme vii are un răspuns ambiguu. Viața poate fi definită ca un set complex de procese rezultate din acțiunile proteinelor specificate de acizii nucleici. Acizii nucleici ai celulelor vii sunt în acțiune tot timpul. Deoarece virusurile sunt inerte în afara celulelor gazdă vii, în acest sens nu sunt considerate organisme vii. Cu toate acestea, odată ce virușii intră într-o celulă gazdă, acizii nucleici virali devin activi și rezultă multiplicarea virală. În acest sens, virușii sunt vii atunci când se înmulțesc în celulele gazdă pe care le infectează. Din punct de vedere clinic, virușii pot fi considerați vii deoarece provoacă infecții și boli, la fel ca bacteriile patogene, ciupercile și protozoarele. În funcție de

punctul de vedere, un virus poate fi privit ca o agregare excepțional de complexă de substanțe chimice nevii sau ca un microorganism viu excepțional de simplu.

Atunci, cum definim virusul? Virușii s-au distins inițial de alți agenți infecțioși pentru că sunt deosebit de mici (filtrabili) și pentru că sunt obligatorii

Caz clinic: un focar incomod

Tina Markham, un reprezentant de vânzări de produse farmaceutice în vârstă de 42 de ani, a plecat de la serviciu din cauza unei febre foarte mari și persistente (40°C). Ea ia medicamente pentru a reduce febra, dar ele funcționează doar pentru câteva ore. Tina face o programare pentru a-și vedea medicul; observă imediat că Tina are icter. Când el îi palpează abdomenul, ea tresări de durere; este foarte fragedă. Simțind o problemă cu ficatul ei, medicul Tinas trimite o probă de sânge la laboratorul local pentru un test al funcției hepatice (LFT). Rezultatele arată constatări anormale.

Ce boală ar putea cauza simptomele Tinei?

Citiți mai departe pentru a afla.

paraziți intracelulari — adică au nevoie absolut de celule gazdă vii .pentru a se înmulți. Cu toate acestea, ambele proprietăți sunt împărtășite de anumite bacterii mici, cum ar fi unele rickettsii. Virușii și bacteriile sunt comparate în Tabelul 13.1.

Se știe acum că trăsăturile cu adevărat distinctive ale virușilor sunt legate de organizarea lor structurală simplă și mecanismul lor de multiplicare. În consecință, virușii sunt entități care „Conțin un singur tip de acid nucleic, fie ADN, fie ARN.

Conțin un înveliș proteic (uneori închis de un plic de lipide, proteine și carbohidrați) care înconjoară acidul nucleic.

Înmulțiți-vă în interiorul celulelor vii folosind mașinile de sinteză ale celulei.

© Provoacă sinteza structurilor specializate care pot transfera acidul nucleic viral către alte celule.

Virușii au puține sau deloc enzime proprii pentru metabolism; de exemplu, le lipsesc enzimele pentru sinteza proteinelor și generarea de ATP. T® se înmulțesc, virușii trebuie să preia mașinile metabolice ale celulei gazdă. Acest fapt are o semnificație medicală considerabilă pentru dezvoltarea medicamentelor antivirale, deoarece majoritatea medicamentelor care ar interfera cu multiplicarea virală ar interfera și cu funcționarea celulei gazdă și, prin urmare, sunt prea toxice sau pentru utilizare clinică. (Medicamentele antivirale sunt discutate în capitolul 20.)

Interval gazdă

Gama gazdă a unui virus este spectrul de celule gazdă pe care virusul le poate infecta. Există viruși care infectează nevertebrate, vertebrate, plante, protisti, ciuperci și bacterii. Cu toate acestea, majoritatea virusurilor sunt capabile să infecteze tipuri specifice de celule ale unei singure specii gazdă. Astfel, în cazuri rare, virușii traversează bariera gazdei

extinde^gama lor de gazdă. Un exemplu este descris în caseta de la paginile 374-375. În acest capitol, ne preocupă în principal virușii care infectează fie oamenii, fie bacteriile. Virușii care infectează ic Li se numesc bacteriofagi sau fagi.

Gama gazdă particulară a unui virus este determinată de cerințele virusului pentru atașarea sa specifică la celula gazdă și de disponibilitatea în cadrul gazdei potențiale a factorilor celulari necesari pentru multiplicarea vili. Pentru ca virusul să infecteze celula gazdă, suprafața exterioară a virusului trebuie să interacționeze chimic cu receptorii specifici de pe suprafața celulei. Cele două componente complementare sunt ținute împreună prin legături slabe, cum ar fi legăturile de hidrogen, combinația mai multor site-uri de atașare și receptor duce la o asociere puternică între celula gazdă și virus. Pentru unii bacteriofagi, situsul receptor face parte din peretele celular al gazdei; în alte cazuri, face parte din fimbrii sau flageli. Pentru virusurile animale, situsurile receptorilor se află pe membranele plasmatice ale celulelor gazdă.

Mint că potențialul de a folosi viruși pentru a trata boli este intrigant din cauza gamei lor înguste de gazdă și a capacității lor de a-și ucide celulele gazdă. Ideea terapiei cu fagi – folosind bacteriofagi pentru a trata infecțiile bacteriene – există de 100 de ani. Progresele recente în înțelegerea noastră a interacțiunilor virus-gazdă au alimentat noi studii în domeniul terapiei cu fagi.

Infecțiile virale induse experimental la pacienții cu cancer în timpul anilor 1920 au sugerat că virusurile ar putea avea activitate antitumorală. Aceste virusuri distrugătoare de tumori sau oncolitice pot infecta și ucide selectiv celulele tumorale sau pot provoca un răspuns imun împotriva celulelor tumorale. Unii virusuri infectează în mod natural celulele tumorale, iar alți viruși pot fi modificați genetic pentru a infecta celulele tumorale. În prezent sunt în curs de desfășurare mai multe studii pentru a determina mecanismul de ucidere a virusurilor oncolitice și siguranța utilizării terapiei virale.

Dimensiunea virală

\ mărimile irale sunt determinate cu ajutorul microscopiei electronice. Diferiții viruși variază considerabil în dimensiune. Deși majoritatea sunt destul de mai mici decât bacteriile, unele dintre virusurile mai mari (cum ar fi virusul vaccinia) au aproximativ aceeași dimensiune cu unele bacterii foarte mici (cum ar fi micoplasmele, rickettsia și chlamydia). Virușii variază de la 20 la 1000 nm în lungime. Dimensiunile comparative ale mai multor viruși și bacterii sunt prezentate în Figura 13.1.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cum ar fi putut dimensiunea mică a virușilor să fi ajutat cercetătorii să detecteze viruși înainte de inventarea microscopului electronic? 13-1

Structura virală

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

13-2 Descrieți structura chimică și fizică atât a unui virus învelit, cât și a unui virus neînvelit.

Un virion este o particulă virală infecțioasă completă, complet dezvoltată, compusă din acid nucleic și înconjurată de un înveliș proteic în afara celulei gazdă și este un vehicul de transmitere de la o celulă gazdă la alta. Virușii sunt clasificați după acidul nucleic și prin diferențele în structurile învelișului lor.

Acid nucleic

Spre deosebire de celulele procariote și eucariote, în care ADN-ul este întotdeauna materialul genetic primar (și ARN-ul joacă un rol auxiliar), un virus poate avea fie ADN, fie ARN - dar niciodată pe ambele. Acidul nucleic al unui virus poate fi monocatenar sau dublu catenar. Astfel, există virusuri cu ADN dublu catenar familiar, cu ADN monocatenar, cu ARN dublu catenar și cu ARN monocatenar. În funcție de virus, acidul nucleic poate fi liniar sau circular. În unele viruși (cum ar fi virusul gripal), acidul nucleic se află în mai multe segmente separate.

. Procentul iW de acid nucleic în raport cu proteinele este de aproximativ 1% pentru virusul gripal și de aproximativ 50% pentru anumiți bacteriofagi. Cantitatea totală de acid nucleic variază de la câteva mii de nucleotide (sau perechi) până la 250.000 de nucleotide. (Cromozomul £. coifs este format c; aproximativ 4 milioane de perechi de nucleotide.)

Capsid și Plic

■ 1 acid lefc al unui virus este protejat de un înveliș proteic numit

capsida (Figura 13.2a). Structura capsidei este determinată în cele din urmă de acidul nucleic viral și reprezintă cea mai mare parte a masei unui virus, în special a celor mici. Fiecare capsidă este compusă din subunități proteice numite capsomere. La unii virusuri, proteinele care compun capsomere sunt de un singur tip; în alți virusuri, pot fi prezente mai multe tipuri de proteine. Capsorierele individuale sunt adesea vizibile în micrografiile electronice (vezi Figura 13.2b sau un exemplu). Aranjarea capsomerelor este caracteristică unui anumit tip de virus.

În unele viruși, capsida este acoperită de un înveliș (Figura 13.3a), care constă de obicei dintr-o combinație de lipide, proteine și carbohidrați. Unii virusuri animale sunt eliberate din celula gazdă printr-un proces de extrudare care acoperă virusul cu un strat de membrana plasmatică a celulei gazdă; acel strat devine învelișul viral. În multe cazuri,

învelișul conține proteine determinate de acidul nucleic viral și materiale derivate din componentele normale ale celulei gazdă.

În funcție de virus, plicurile pot fi sau nu acoperite de vârfuri, care sunt complexe carbohidrați-proteine care se proiectează de la suprafața plicului. Unii viruși se atașează de celulele gazdă prin intermediul unor vârfuri. Spike-urile sunt o caracteristică atât de fiabilă a unor viruși încât pot fi folosite ca mijloc de identificare. Capacitatea anumitor viruși, cum ar fi virusul gripal (Figura 13.3bJ, de a aglomera celule roșii din sânge este asociată cu vârfuri. Astfel de viruși se leagă de celulele roșii din sânge și formează punți între ele. Aglomerarea rezultată se numește hemaglutinare și stă la baza mai multor teste de laborator utile. (A se vedea figura 18.7, pagina 5516).

Virușii ale căror capside nu sunt acoperite de un plic sunt cunoscuți ca viruși neînveliți (vezi Figura 13.2). Capsida unui virus neînvelit protejează acidul nucleic de nuclează

Adenovirus

90 nm

Bacteriofag M13 800 x 10 nm

GJ

Rinovirus

30 nm

globule roșii umane

10.000 nm în diametru

o

Bacteriofagi
f2, MS2
24 nm

Prion

200 x 20 nm

Virusul vaccinului

300 x 200 x 100 nm

Virusul mozaicului tutunului

250 x 18 nm

Virusul rabiei 170 x 70 nm

Virusul Ebola

970 nm

Viroid

300 x 10 nm

Corpul elementar Chlamydia

300 nm

Membrana plasmatică a globulelor roșii de 10 nm grosime

0

Poliovirus

30 nm

Figura 13.1 Dimensiunile virusurilor Mărimile mai multor viruși (albastru teal) și bacterii (maro) sunt comparate cu un globule roșu uman, prezentat în dreapta microbilor. Dimensiunile sunt date în nanometri (nm) și sunt fie diametre, fie lungime după lățime.

t. coh
(o bacterie)
3C00 x 1C90 nm

Cum diferă virușii de bacterii?

> Capsid

(a) Un virus poliedric

Figura 13.2 Morfologia unui virus poliedric neînvelit, (a) O diagramă a unui virus poliedric (icosaedric), (b) O micrografie a adenovirusului Mastadenovirus. Capsomere individuale sunt vizibile.

Care este compoziția chimică a unei capside?

- ■ Morfologia unui virus elicoidal învelit, (a) O diagramă a unui virus elicoidal învelit, (b) O micrografie a virusului gripal A2. Observați aureola de vârfuri care se proiectează de pe suprafața exterioară sau de pe fiecare plic (vezi capitolul 24)

Ce este acidul nucleic dintr-un virus?

enzimele din fluidele biologice și promovează atașarea virusului la celulele gazdă susceptibile.

Când gazda a fost infectată cu un virus, sistemul imunitar al gazdei este stimulat să producă anticorpi (proteine care reacționează cu proteinele de suprafață ale virusului). Această interacțiune între anticorpii gazdă și proteinele virale ar trebui să inactiveze virusul și să oprească infecția. Cu toate acestea, unii virusuri pot scăpa de anticorpi, deoarece regiunile genelor care codifică proteinele de suprafață ale acestor virusuri sunt susceptibile la mutații. Progeniturile virusurilor mutante au proteine de suprafață modificate, astfel încât anticorpii nu sunt capabili să reacționeze cu ele. Virusul gripal suferă frecvent astfel de modificări în vârfurile sale. Acesta este motivul pentru care te poți îmbolnăvi de gripă de mai multe ori. Deși este posibil să fi produs anticorpi împotriva unui virus gripal, virusul poate muta și te poate infecta din nou.

Morfologie generală

Virusurile pot fi clasificate în mai multe tipuri morfologice diferite pe baza arhitecturii capsidelor. Structura acestor capside a fost dezvăluită prin microscopie electronică și o tehnică numită cristalografie cu raze X.

Virușii elicoidal

Virușii elicoidal seamănă cu tije lungi care pot fi rigide sau flexibile. Acidul nucleic viral se găsește într-o capside goală, cilindrică, care are o structură elicoidală (Figura 13.4). Virușii care provoacă rabia și febra hemoragică Ebola sunt viruși elicoidal.

Virusuri poliedrice

Mulți virusuri animale, vegetale și bacteriene sunt viruși poliedrici sau cu mai multe fețe. Capsida majorității virusurilor poliedrice are forma unui icosaedru, un poliedru regulat cu 20 de fețe triunghiulare și 12 colțuri (vezi Figura 13.2a). Capsomerele fiecărei fețe formează un triunghi echilateral. Un exemplu de virus poliedric în formă de icosaedru este adenovirusul (prezentat în Figura 13.2b). Un alt virus icosaedric este poliovirusul.

Virușii înveliți

După cum sa menționat mai devreme, capsida unor viruși este acoperită de un plic. Virușii înveliți sunt aproximativ sferici. Când virusurile elicoidale sau poliedrice sunt închise de plicuri, aceștia se numesc viruși elicoidal sau poliedric înveliți. Un exemplu de

Wh

at este compoziția chimică a a

capsomere?

igtire 13.4 Morfologia unui virus elicoidal.

a) O diagramă a unei porțiuni dintr-un virus elicoidal. Un rând de capsomere a fost îndepărtat pentru a dezvălui acidul nucleic, (b) O micrografie a virusului Ebola, un filovirus, care arată o tijă elicoidală.

(b) Virusul Ebola

160 nm

orta

ree

Gripa: traversarea hambarului speciilor

Virușii gripei A se găsesc la multe animale diferite, inclusiv păsări, porci, balene, cai și foci. Uneori, virusurile gripale A observate la o specie se pot trece și pot provoca îmbolnăviri la o altă specie. De exemplu, până în 1998, doar virusurile H1N1 au circulat pe scară largă în populația de porci din SUA. În 1998, virușii H3N2 de la oameni au fost introduși în populația de porci și au cauzat boli pe scară largă în rândul porcilor. Subtipurile diferă din cauza anumitor proteine de pe suprafața virusului (proteine hemaglutinină [HA] și neuraminidază [NA]). Există 16 subtipuri HA diferite și 9 subtipuri NA diferite de virusuri gripale A.

Câte combinații diferite de proteine H și N sunt posibile?

Fiecare combinație este un subtip diferit. Când vorbim despre „virusurile gripei umane", ne referim la acele subtipuri care apar pe scară largă la om. Există doar trei subtipuri cunoscute de virusuri gripale umane (HINT, H1N2 și H3N2).

Ce este diferit la gripa aviară?

Subtipurile H5 și H7 apar în principal la păsări. Virusurile gripei aviare (gripa aviară) nu infectează de obicei oamenii. Toate cazurile umane de gripă aviară pot fi atribuite focarelor la păsări de curte, cu excepția unei transmisii probabile demne de remarcat de la o fiică la mama ei. Virusurile gripei aviare pot fi transmise la om: (1) direct de la păsări sau din medii contaminate cu virus aviar sau (2) printr-o gazdă intermediară, cum ar fi un porc.

De ce sunt importanți porcii?

Porcii pot fi infectați atât cu gripă umană, cât și cu gripă aviară. Genomul virusului gripal este compus din opt segmente separate. Un genom segmentat permite genelor virusului să se amestece și să creeze un nou virus gripal A dacă virușii din două specii diferite infectează

aceeași persoană sau animal (vezi figura). Aceasta este cunoscută sub numele de schimbare antigenică.

Virusul H1N1 din 2009 a fost denumit inițial „gripa porcină”, deoarece testele de laborator au arătat că multe dintre genele virusului erau foarte asemănătoare cu virusurile gripale care apar în mod normal la porcii din America de Nord. Dar studii suplimentare au arătat că H1N1 din 2009 este foarte diferit de cel care circulă în mod normal la porcii din America de Nord. Are două gene de la virusurile gripei care circulă în mod normal la porci din Europa și Asia, gene de gripă aviară și gene umane. Acesta se numește virus cvadruplu reasortat (vezi figura).

Pandemiile

În ultimii 100 de ani, apariția noilor subtipuri de virus gripal A a provocat trei pandemii, toate s-au răspândit în întreaga lume în decurs de un an de la detectare (a se vedea tabelul). Unele părți genetice ale tuturor acestor tulpini de gripă A proveneau inițial de la păsări.

Sursa: Adaptat din surse MMWR.

Pandemii de gripă A în ultimii 100 de ani

1918-19

1957-58

1968-69

HI N1 a provocat până la 50 de milioane de decese în întreaga lume. Virusul are gene asemănătoare gripei aviare.

H2N2 a provocat aproximativ 70.000 de decese în Statele Unite. Identificate pentru prima dată în China la sfârșitul lunii februarie 1957. Virușii conțineau o combinație de gene de la un virus gripal uman și un virus gripal aviar.

.. 2 cau sd aproximativ 34.000 de decese în Statele Unite. Virusul său conținea qene de la un virus gripal uman și un virus de gripă aviară.   *

i' • aiiM d . ea;. .'+,000 de decese în întreaga lume, Un vaccin a fost disponibil în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare la 3 luni după primele cazuri.

un virus elicoidal învelit este virusul gripal (vezi Figura 13.3b). Un exemplu de virus poliedric învelit (icosaedric) este virusul herpes simplex (vezi Figura 13.16b).

Viruși complexi

Unii viruși, în special virușii bacterieni, au structuri complicate și sunt numiți viruși complexi. Un exemplu de virus complex este un bacteriofag. Unii bacteriofagi au capside de care sunt atașate structuri suplimentare (Figura 13.5a). În această figură, observați că capsida (capul) este poliedrică și că teaca cozii este elicoidală. Capul conține acidul nucleic. Mai târziu în capitol, vom discuta despre funcțiile celorlalte structuri, cum ar fi teaca cozii, fibrele cozii, placa și știftul. Un alt exemplu de virusuri complexe sunt poxvirusurile, care nu conțin capside clar identificabile, dar au mai multe straturi în jurul acidului nucleic (Figura 13.5b).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Diagramați un virus poliedric neînvelit care are vârfuri. 13-2

Taxonomia Virușilor

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

13-3 Definiți speciile virale.

13-4 Dați un exemplu de familie, gen și nume comun pentru un virus.

1918 H1N1

porci nord-americani

Gena aviara

Reasortiment triplu
H1N2

Model pentru schimbarea antigenică a virusului gripal. Dacă un porc ar fi infectat cu un virus gripal uman și un virus gripal aviar în același timp, virusurile ar putea reasorta și produce un nou virus care avea majoritatea genelor din virusul uman, dar o hemaglutinină și/sau neuraminidază din virusul aviar. Noul virus rezultat ar putea apoi să infecteze oamenii și să se răspândească de la o persoană la alta, dar ar avea proteine de suprafață (hemaglutinină și/sau neuraminidază) neobservate anterior în virusurile gripale care infectează oamenii.

Așa cum avem nevoie de categorii taxonomice de plante, animale și bacterii, avem nevoie de taxonomie virală care să ne ajute să organizăm și să înțelegem organismele nou descoperite. Cea mai veche clasificare a virusurilor se bazează pe simptomatologie, cum ar fi pentru bolile care afectează sistemul respirator. Acest sistem era convenabil, dar nu era acceptabil din punct de vedere științific, deoarece același virus poate provoca mai multe boli, în funcție de țesutul afectat. În plus, acest sistem a grupat artificial virușii care nu infectează oamenii.

Noua secvențiere rapidă a ADN-ului permite Comitetului internațional pentru „taxonomia virușilor" să grupeze virușii în familii bazate pe genomică și structură. Sufixul -virus este folosit pentru numele genurilor; numele de familie se termină în -viridae; iar numele ordinelor se termină în -ales. În uzul formal, numele de familie și de gen sunt folosite în Lie după cum urmează: Familia Herpesviridae, genul Simplexvirus, herpesvirusul uman 2.

O specie virală este un grup de viruși care împărtășesc aceeași informație genetică și aceeași nișă ecologică (gamă de gazde). Nu se folosesc epitete specifice pentru viruși. Astfel, speciile virale sunt desemnate prin denumiri comune descriptive, cum ar fi virusul imunodeficienței umane (HIV), cu subspeciile (dacă există) desemnate printr-un număr (HIV-1), capabil 13.2 prezintă un rezumat al clasificării virusurilor care infectează oamenii.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cum diferă o specie de virus de o specie bacteriană? 13-3 Atașați terminațiile adecvate la Papiloma- pentru a arăta familia și genul care include HPV, cauza cancerului de col uterin. 13-4

Care este valoarea unei capside pentru un virus?

Izolarea, cultivarea și identificarea virusurilor

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

13-5 Descrieți cum sunt cultivați bacteriofagii.

13-6 Descrieți cum sunt cultivați virusurile animale.

13-7 Enumerați trei tehnici folosite pentru a identifica viruși.

Faptul că virușii nu se pot multiplica în afara unei celule gazdă vie complică detectarea, enumerarea și identificarea acestora. Virușii trebuie să fie furnizați cu celule vii în loc de un mediu chimic destul de simplu. Plantele și animalele vii sunt greu și costisitoare de întreținut, iar virușii patogeni care cresc doar

Ce este o unitate formatoare de placi?

la primatele superioare și gazdele umane provoacă complicații suplimentare. Cu toate acestea, virusurile care folosesc celule bacteriene ca gazdă (bacteriofagi) sunt cultivate destul de ușor pe culturi bacteriene. Acesta este unul dintre motivele pentru care o mare parte din înțelegerea noastră despre multiplicarea virală provine de la bacteriofagi.

Creşterea bacteriofagelor în laborator Bacteriofagii pot fi cultivaţi fie în suspensii de bacterii în medii lichide, fie în culturi bacteriene pe medii solide. Utilizarea me# ia solidă face posibilă metoda plăcii pentru detectarea şi numărarea virusurilor. O probă de bacteriofag este amestecată cu bacteriile gazdă și cu mine. :ed agar. Agarul care conține bacteriofagii și bacteriile gazdă este apoi turnat într-o placă Petri care conține un strat întărit de mediu de creștere cu agar. Amestecul virus-bacterii se solidifică într-un strat superior subțire care conține un strat de bacterii gros de aproximativ o celulă. Fiecare virus infectează o bacterie, se înmulțește și eliberează câteva sute de viruși noi. Acești viruși nou produși infectează alte bacterii din imediata vecinătate și se produc mai mulți viruși noi. După mai multe cicluri de multiplicare virală, toate bacteriile din. zona din jurul virusului original sunt distruse. Aceasta produce o serie de luminițe, sau plăci, vizibile pe un gazon de creștere bacteriană de pe suprafața agarului (Figura 13.6). În timp ce plăcile se formează, bacteriile neinfectate în altă parte a plăcii Petri se înmulțesc rapid și produc un fundal tulbure.

Caracteristici/ Dimensiuni

ADN monocatenar

Neînvelit

18-25 nm

ADN dublu catenar neînvelit

70 90 nrn

Familie virală Genuri importante

Caracteristici clinice sau speciale

40-57 nm

Dublu-catenare

ADN învelit

200-350 nm

150-200 nm

42 nm

ARN monocatenar, + catenă neînvelită

28-50 nm

35-40 nm

ARN monocatenar, + catenă învelită

60-70 nm

40-50 nm

Parvoviridae

o

Adenoviridae

Papovaviridae

Poxviridae

Herpesviridae

Hepadnaviridae

Picornaviridae

Parvovirus uman Bl 9

Mastadenovirus

Papilomavirus (virusul verucilor umane) Poliomavirus

Orthopoxvirus (virusuri vaccinale și variolei) Molluscipoxvirus

Simplexvirus (HHV-1 și -2) Varicelovirus (HHV-3) Limfocriptovirus (HHV-4) Citomegalovirus (HHV-5) Rozeolovirus (HHV-6 și HHV-7) Rhadinovirus (HI IV-8)

Hepadnavirus

(virusul hepatitei B)

Enterovirus

Rinovirus (virusul răcelii) Virusul hepatitei A

Virusul hepatitei E

Norovirus

Alphavirus

Rubivirus (virusul rubeolei)

Flavivirus

Pestivirus

Virusul hepatitei C

A cincea boală; anemie la pacienții imunocompromiși Consultați capitolul 21.

.. Viruși de mărimea Jium care provoacă diferite infecții respiratorii la oameni; unele provoacă tumori la animale.

Virușii mici care provoacă negi și cancer de col uterin și anal la om aparțin acestei familii. Consultați capitolele 21 și 26.

Viruși foarte mari, complexi, în formă de cărămidă, care provoacă variola (variola), moluscum contagiosum (leziune cutanată asemănătoare negilor) și variola bovină. Consultați capitolul 21.

Viruși de dimensiuni medii care provoacă diverse boli umane: vezicule febrile, varicela, zona zoster și mononucleoza infecțioasă; cauzează un tip de cancer uman numit limfom Burkitt Consultați capitolele 21, 23 și 26.

După sinteza proteinelor, virusul hepatitei B folosește transcriptaza inversă pentru a-și produce ADN-ul din ARNm; provoacă hepatită B și tumori hepatice. Consultați capitolul 25.

Sunt cunoscute cel puțin 70 de enterovirusuri umane, inclusiv poliovirusurile, coxsackie și echovirusurile; există mai mult de 100 de rinovirusuri și sunt cea mai frecventă cauză a răcelilor. Consultați capitolele 22, 24 și 25.

Include cauzele gastroenteritei și o cauză a hepatitei umane. Consultați capitolul 25.

Sunt incluse multe virusuri transmise de artropode (Alphavirus); bolile includ encefalita ecvină de est (EEE), encefalita ecvină de vest (WEE) și chikungunya. Virusul rubeolei se transmite pe cale respiratorie. Consultați capitolele 21, 22 și 23.

Se pot replica în artropode care le transmit; bolile includ febra galbenă, dengue și encefalita St. Louis și West Nile. Consultați capitolele 22, 23 și 25.

(continuare)

TABEL 13.2 Familii de viruși care afectează oamenii (continuare)

i Caracteristici/

; Dimensiuni Familie virală Genuri importante Caracteristici clinice sau speciale

Deltaviridae

Hepatita D

Asociat cu infecții ale tractului respirator superior și răceală comună; Virusul SARS. Consultați capitolul 24.

Viruși în formă de glonț cu un plic cu țepi; provoacă rabie și numeroase boli ale animalelor. Consultați capitolul 22.

Viruși înveliș, elicoidal; Virușii Ebola și Marburg sunt filovirusuri. Consultați capitolul 23.

Paramixovirusurile cauzează parainfluenza, oreion și boala Newcastle la pui. Consultați capitolele 21, 24 și 25.

32 nm

- Catenă, catenele multiple de ARN

80-200 nm

90-120 nm

Orthomyxoviridae

Virusul gripal A, B și C

110-130 nm

Produce ADN

100-120 nm

ARN dublu catenar neînvelit

60-80 nm

Depinde de coinfecția cu hepadnavirus. Consultați capitolul 25.

Picurile plicului pot aglutina globulele roșii. Consultați capitolul 24.

Bunyavirus (virusul encefalitei din California) Hantavirus

Arenavirus

Reovirus Rotavirus

Hantavirusurile provoacă febră hemoragică, cum ar fi febra hemoragică coreeană și sindromul pulmonar cu hantavirus; asociate cu rozătoarele. Consultați capitolele 22,23.

Capsidele elicoidale conțin granule care conțin ARN; provoacă coriomeningită limfocitară, febră hemoragică venezueleană și febră Lassa. Consultați capitolul 23 ...

Include toate virusurile tumorale ARN. Oncovirusurile provoacă leucemie și tumori la animale; lentivirusul HI\/ provoacă SIDA. Consultați capitolul 19. -

Infectii respiratorii in general usoare transmise de artropode; Febra căpuşelor din Colorado este cea mai cunoscută. Consultați capitolul 25.

Fiecare placă corespunde teoretic unui singur virus în suspensia inițială. Prin urmare, concentrațiile suspensiilor virale măsurate prin numărul de plăci sunt de obicei date în termeni de unități formatoare de plăci (PFU).

Cultivarea virusurilor animale în laborator În laborator, trei metode sunt utilizate în mod obișnuit pentru cultivarea virusurilor animale. Aceste metode implică utilizarea animalelor vii, a ouălor embrionate sau a culturilor celulare.

În Animalele vii

Unii virusuri animale pot fi cultivate numai la animale vii, cum ar fi șoareci, iepuri și cobai. Majoritatea experimentelor pentru a studia răspunsul sistemului imunitar la infecțiile virale trebuie efectuate și la animale vii infectate viral. Inocularea la animale poate fi utilizată ca procedură de diagnosticare pentru identificarea și izolarea unui virus dintr-un eșantion clinic. După ce animalul este inoculat cu specimenul, animalul este observat pentru semne de boală sau este ucis, astfel încât țesuturile infectate să poată fi examinate pentru virus.

Unii viruși umani nu pot fi cultivați la animale sau pot fi cultivați, dar nu provoacă boli. Lipsa modelelor animale naturale pentru SIDA ne-a încetinit înțelegerea procesului bolii și a împiedicat experimentarea cu medicamente care inhibă creșterea virusului in vivo. Cimpanzeii pot fi infectați cu o subspecie a virusului imunodeficienței umane (HIV-1, genul lt nth n us), dar pentru că nu prezintă simptome ale bolii, nu pot fi utilizați pentru a studia efectele creșterii virale și tratamentele bolii. Vaccinurile SIDA sunt în prezent testate pe oameni, dar boala progresează atât de lent la om, încât poate dura ani de zile pentru a determina eficacitatea acestor vaccinuri. În 1986, a fost raportată SIDA simian (o boală de

imunodeficiență a maimuțelor verzi), urmată în 1987 de SIDA felină (o boală de imunodeficiență a pisicilor domestice). Aceste boli sunt cauzate de lentivirusuri, care sunt strâns legate de HIV, iar bolile se dezvoltă în câteva luni, oferind astfel un model pentru studierea creșterii virale în diferite țesuturi. În 1990, a fost găsită o modalitate de a infecta șoarecii cu HIV atunci când șoarecii cu imunodeficiență au fost grefați pentru a produce celule T umane și gamma globulină umană. Șoarecii oferă un model de încredere pentru studiul replicării virale, deși nu oferă modele pentru dezvoltarea vaccinului.

În ouă embrionate

Dacă virusul va crește într-un ou embrionat, aceasta poate fi o formă de gazdă destul de convenabilă și ieftină pentru multe virusuri animale. O gaură este forată în coaja oului embrionat și o suspensie virală sau un țesut suspectat care conține virus este injectat în fluidul oului. Există mai multe membrane într-un ou, iar virusul este injectat în apropierea celei mai potrivite pentru creșterea sa (Figura 13.). Creșterea virală este semnalată de moartea embrionului, de deteriorarea celulelor embrionare sau de formarea de bucăți sau leziuni tipice pe membranele ouălor. Această metodă a fost odată cea mai mare

De ce virușii cresc în ouă și nu în medii de cultură?

metodă utilizată pe scară largă de izolare virală și creștere și este încă folosită pentru a crește viruși pentru unele vaccinuri. Din acest motiv, este posibil să fiți întrebat dacă sunteți alergic la ouă înainte de a primi o vaccinare, deoarece proteinele din ou pot fi prezente în preparatele de vaccin viral. (Reacțiile alergice vor fi discutate în capitolul 19.)

În culturi celulare

Culturile de celule au înlocuit ouăle embrionate ca tipul preferat de mediu de creștere pentru mulți virusuri. Culturile celulare constau din celule crescute în medii de cultură în laborator. Deoarece aceste culturi sunt în general colecții destul de omogene de celule și pot fi propagate și manipulate la fel ca culturile bacteriene, este mai convenabil să lucrezi cu ele decât animale întregi sau ouă embrionate.

Liniile de cultură celulară sunt începute prin tratarea unei felii de țesut animal cu enzime care separă celulele individuale (Figura 13.8). Aceste celule sunt suspendate într-o soluție care asigură presiunea osmotică, nutrienții și factorii de creștere necesari pentru creșterea celulelor. Celulele normale se împrumută să adere la recipientul de sticlă sau plastic și se reproduc pentru a forma un monostrat. Virușii care infectează un astfel de monostrat provoacă uneori deteriorarea celulelor monostratului pe măsură ce se înmulțesc. Această deteriorare celulară, numită efect citopatic (CPE), este ilustrată în Figura 13.9. CPE poate fi detectat și numărat în același mod ca și plăcile cauzate de bacteriofagi pe un gazon de bacterii și raportate ca PFU/ml.

Virușii pot fi cultivați în linii celulare primare sau continue. Liniile celulare primare, derivate din felii de țesut, tind să se stingă după doar câteva generații. Anumite linii celulare, numite diploide

Normai s-a transformat

celule celule

Celulele normale sau celulele primare cresc într-un monostrat peste recipientul din sticlă sau plastic. Celulele transformate sau culturile de celule continue nu cresc într-un monostrat.

Figura 13.8 Culturi celulare. Celulele transformate pot fi crescute la nesfârșit în cultură de laborator.

De ce celulele transformate sunt denumite „nemuritoare”?

liniile celulare, dezvoltate din embrioni umani pot fi menținute timp de aproximativ 100 de generații și sunt utilizate pe scară largă pentru cultivarea virusurilor care necesită o gazdă umană. Liniile celulare dezvoltate din celule umane embrionare sunt folosite pentru a cultiva virusul rabiei pentru un vaccin antirabic numit vaccin uman de cultură diploid (vezi capitolul 22).

Când virușii sunt cultivați în mod obișnuit într-un laborator, sunt utilizate linii celulare continue. Acestea sunt celule transformate (canceroase) care pot fi menținute printr-un număr nedefinit de generații și sunt uneori numite linii celulare nemuritoare (vezi discuția despre transformare la pagina 393). Una dintre acestea, linia celulară HeLa, a fost izolată de cancerul unei femei (Henrietta Lacks) care a murit în 1951. După ani de cultivare în laborator, multe astfel de linii celulare și-au pierdut aproape toate caracteristicile originale ale celulei, dar aceste modificări nu au interferat cu utilizarea celulelor pentru propagarea

virală. În ciuda succesului culturii celulare în izolarea și creșterea virală, există încă unele viruși care nu au fost niciodată cultivate cu succes în cultura celulară.

Figura 13.9 Efectul citopatic al virusurilor, (a) Celulele de șoarece neinfectate se aliniază una lângă alta, formând un monostrat, (b) Aceleași celule la 24 de ore după infectarea cu virusul stomatitei veziculoase (VSV). Observați că celulele se îngrămădesc și „rotunjesc”.

Cum a afectat infecția cu VSV celulele?

Ideea culturii celulare datează de la sfârșitul secolului al XIX-lea, dar nu a fost o tehnică practică de laborator până la dezvoltarea antibioticelor în anii de după cel de-al Doilea Război Mondial. O problemă majoră cu cultura celulară este că liniile celulare trebuie să fie păstrate fără contaminare microbiană. Întreținerea liniilor de cultură celulară necesită tehnicieni instruiți cu experiență considerabilă de lucru cu normă întreagă. Din cauza acestor dificultăți, majoritatea laboratoarelor din spitale și multe laboratoare de sănătate de stat nu izolează și identifică viruși în activitatea clinică. În schimb, probele de țesut sau de ser sunt trimise la laboratoare centrale specializate în astfel de lucrări.

Identificarea virală

Identificarea izolatelor virale nu este o sarcină ușoară. În primul rând, virușii nu pot fi văzuți deloc fără utilizarea unui microscop electronic. Metodele serologice, cum ar fi Western blotting, sunt mijloacele de identificare cele mai frecvent utilizate (vezi Figura 10.12, pagina 288). În aceste teste, virusul este detectat și identificat prin reacția sa cu anticorpii. Vom discuta despre anticorpi în detaliu în Capitolul 17 și despre o serie de teste imunologice pentru identificarea virusurilor în Capitolul 18. Observarea efectelor citopatice, descrisă în Capitolul 15- (paginile 443-444), este de asemenea utilă pentru identificarea unui virus.

Virologii pot identifica și caracteriza virusurile utilizând metode moleculare moderne precum utilizarea polimorfismelor de lungime a fragmentelor de restricție (RFLP) (Capitolul 9, pagina 261) și reacția în lanț a polimerazei (PCR) (Capitolul 9, pagina 249). PCR a fost folosită pentru a amplifica ARN viral pentru a identifica virusul West Nile în 1999 în Statele Unite și coronavirusul asociat SARS în China în 2002.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care este metoda plăcii? 13-5

De ce liniile celulare continue sunt mai utile decât cele primare?

- linii celulare pentru cultivarea virusurilor? 13-6

Ce teste ați putea folosi pentru a identifica virusul gripal la un pacient? 13-7

Înmulțirea virală

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

1 3 8 Descrieți ciclul litic al bacteriofagelor T-chiar.

13-9 Descrieți ciclul lizogen al bacteriofagului lambda.

13-10 Comparați și contrastați ciclul de multiplicare al virusurilor animale care conțin ADN și ARN.

Acidul nucleic dintr-un virion conține doar câteva dintre genele necesare sintezei noilor viruși, acestea includ gene pentru componentele structurale ale virionului, cum ar fi proteinele capsidei și gene pentru câteva dintre enzimele utilizate în ciclul de viață viral, aceste enzime sunt redimensionate și funcționale numai atunci când virusul se află în celula gazdă. Enzimele virale sunt aproape în întregime preocupate de replicarea sau procesarea acidului nucleic viral. Enzimele necesare pentru sinteza proteinelor, ribozomii, ARNt și producerea de energie sunt furnizate de celula gazdă și sunt utilizate pentru sintetizarea proteinelor virale, inclusiv a enzimelor irale. Deși cei mai mici virioni neînveliți nu conțin enzime preformate, virionii mai mari pot conține una sau câteva enzime, care de obicei funcționează pentru a ajuta virusul să pătrundă în celula gazdă sau să-și replica propriul acid nucleic.

Astfel, pentru ca un virus să se înmulțească, trebuie să invadeze o celulă gazdă și să preia mașinile metabolice ale gazdei. Un singur virion poate da ei la mai multe sau chiar mii de viruși similari într-o singură celulă gazdă. Acest proces poate schimba drastic celula gazdă, care de obicei provoacă moartea acesteia. În câteva infecții virale, celulele supraviețuiesc și continuă să producă viruși pe termen nelimitat.

Multiplicarea virusurilor poate fi demonstrată printr-o curbă de creștere într-un singur pas (Figura 13.10). Datele sunt obținute prin infectarea fiecărei celule dintr-o cultură și apoi testarea mediului de cultură și a celulelor pentru virioni și proteine virale și acizi nucleici.

Multiplicarea bacteriofagelor

Deși mijloacele prin care un virus intră și iese dintr-o celulă gazdă pot varia, mecanismul de bază al înmulțirii virale este similar pentru toți virusurile. Bacteriofagii se pot multiplica prin două mecanisme alternative: ciclul litic sau ciclul lizogen. Ciclul litic se termină cu liza și moartea celulei gazdă, în timp ce celula gazdă rămâne în viață în ciclul lizogen. Deoarece bacteriofagii T-even Cl 2, T4 și T6) au fost studiati cel mai pe larg, vom descrie multiplicarea bacteriofagelor T-even în gazda lor, E. coli, ca exemplu de ciclu litic.

T-Chiar bacteriofagi: ciclul litic

Virionii bacteriofagilor T-even sunt mari, complexi și neînveliți, cu o structură caracteristică cap și coadă prezentată în figura 13.5a și figura . Lungimea ADN-ului conținută în acești bacteriofagi este de numai aproximativ 6% din cea conținută în E. coli, totuși fagul are suficient ADN pentru peste 100 de gene. Ciclul de multiplicare al acestor fagi, ca și cel al tuturor virusurilor, are loc în cinci etape distincte: atașare, penetrare, biosinteză, maturare și eliberare.

0 O curbă de creștere virală într-un singur pas. Nu există virioni infectați noi f. iund într-o cultură până după ce biosinteza și maturarea au luat !;"■ ' celulele infectate mor ca urmare a infecției; în consecință, noi virioni nu vor fi produși. ' ' .

I Ce poate fi găsit în celulă în timpul biosintezei și maturării?

Atașarea @ După o coliziune întâmplătoare între particulele fagice și bacterii, are loc atașarea sau adsorbția. În timpul acestui proces, un loc de atașare de pe virus se atașează de un situs receptor complementar de pe celula bacteriană. Acest atașament este o interacțiune chimică în care se formează legături slabe între situsurile de atașare și receptor. Chiar și bacteriofagii folosesc fibre de la capătul cozii ca locuri de atașare. Locurile receptorilor complementare sunt pe peretele celular bacterian.

Penetrarea @ După atașare, bacteriofagul T-even își injectează ADN-ul (acidul nucleic) în bacterie, lb face acest lucru, coada bacteriofagului eliberează o enzimă, lizozima fagului, care descompune o parte din peretele celular bacterian. În timpul pro' e 5S de penetrare, teaca cozii a fagului se contractă, iar miezul cozii este condus prin peretele celular. Când vârful miezului ajunge la membrana plasmatică, ADN-ul din capul bacteriofagului trece prin miezul cozii, prin membrana plasmatică și intră în bacteria ceii. uie capsida rămâne în afara celulei bacteriene. Prin urmare, particula de fag funcționează ca o seringă hipodermică pentru a-și injecta ADN-ul în celula bacteriană.

Biosinteza 0 Odată ce ADN-ul bacteriofagului a ajuns în citopplasma celulei gazdă, are loc biosinteza acidului nucleic viral și a proteinei. Sinteza proteinelor gazdei este oprită de degradarea indusă de virus a ADN-ului gazdă, proteine virale care interferează cu transcripția sau reprimarea traducerii.

Inițial, fagul folosește nucleotidele celulei gazdă și câteva dintre enzimele sale pentru a sintetiza multe copii ale ADN-ului fagului. Imediat după,

Bacterian Cromozomul peretelui celular bacterian

ADN

Capsid (cap)

Atașament:

Fagul se atașează de celula gazdă.

teaca

Tai! Fibră LTail Placă de bază

Pin _

Peretele celular

Membrana plasmatica

Penetrare:

Fagul pătrunde în celula gazdă și își injectează ADN-ul.

Teaca contractată

Miezul cozii

Capsid

Biosinteza: ADN-ul fagic conduce sinteza componentelor virale de către. celula gazda.

Maturare:

Componentele virale sunt asamblate în virioni.

Figura 13.11 Ciclul litic al unui bacteriofag T-even.

Eliberare:

Celulele gazdă lizează și sunt eliberați noi virioni.

Care este rezultatul ciclului litic?

Cromozom bacterian

Fagul se atașează de celula gazdă și injectează ADN.

Bacteria lizogenă se reproduce normal.

® Noul ADN fagic și proteinele sunt sintetizate și asamblate în virioni.

ADN fagic (dublu catenar)

Liză celulară, eliberând virioni fagi.

0 Ocazional, profagul poate exciza din cromozomul bacterian printr-un alt eveniment de recombinare, inițiind un ciclu litic.

Figura 13 Ciclul lizogen al bacteriofagului X la E. coli. Cum diferă lizogenia de ciclul litic?

ADN-ul fagului se circularizează și intră în ciclul litic sau în ciclul lizogen.

profag

O ADN-ul fagilor se integrează în cromozomul bacterian prin recombinare, devenind un profag.

începe biosinteza proteinelor virale. Orice ARN transcris în celulă este ARNm transcris din ADN-ul fagului pentru biosinteza enzimelor fagilor și proteinelor capsidelor. Ribozomii, enzimele şi aminoacizii celulei gazdă sunt utilizaţi pentru traducere. Controalele genetice se stabilesc atunci când diferite regiuni ale ADN-ului fag sunt transcrise în ARNm în timpul ciclului de multiplicare. De exemplu, mesajele timpurii sunt traduse în proteine fagice timpurii, enzimele utilizate în sinteza ADN-ului fagilor. De asemenea, mesajele tardive sunt traduse în proteine fagice tardive pentru sinteza proteinelor capsidelor.

Timp de câteva minute după infecție, fagi completi nu pot fi găsiți în celula gazdă. Doar componente separate

DIS A și proteine—pot fi detectate. Perioada din timpul înmulțirii virale, când virionii infecțioși complet nu sunt încă prezenți, se numește perioadă de eclipsă.

Maturarea 0 În următoarea secvență de evenimente are loc maturizarea. În acest proces, ADN-ul bacteriofagului și capsidele sunt asamblate în virioni completi. „Componentele virale se adună în esență într-o particulă virală în mod spontan, eliminând nevoia de multe gene nestructurale și produse genetice. „Capetele și cozile

fagilor sunt asamblate separat de subunitățile de proteine, iar capul este umplut cu ADN fag și atașat de coadă.

Eliberarea în etapa finală a multiplicării virale este eliberarea de virioni din celula gazdă. „Termenul de liză este folosit în general pentru această etapă în multiplicarea fagilor T-even, deoarece în acest caz, membrana plasmatică se deschide de fapt (lizează). Lizomul, care este codificat de o genă fagică, este sintetizat în interiorul celulei. Această enzimă determină descompunerea peretelui celular bacterian, iar bacteriofagii nou produși sunt eliberați din celula gazdă. Bacterofagii eliberați infectează alte celule susceptibile în a, vecinătate și ciclul de multiplicare virală se repetă în interiorul acestor celule.

Bacteriofag Lambda (X): Ciclul lizogenic

Spre deosebire de bacteriofagii T-even, unii virusuri nu provoacă liza și moartea celulei gazdă atunci când se înmulțesc. Acești fagi lizogeni (numiți și fagi temperați) pot trece într-adevăr printr-un ciclu litic, dar sunt, de asemenea, capabili să încorporeze I)NA în ADN-ul celulei gazdă pentru a începe un ciclu lizogenic. În lizogenie', ■ fagul rămâne latent (inactiv). Celulele gazdă bacteriene participante sunt cunoscute ca celule lizogenice.

Vom folosi bacteriofagul X (lambda), un fag lizogen bine studiat, ca exemplu de ciclu lizogen (Figura 13.12).

O La pătrunderea într-o celulă de E. coli,

W ADN-ul fagului liniar inițial formează un cerc.

0 Acest cerc se poate înmulți și poate fi transcris,

$ conducând la producerea de noi fagi și la liza celulară (ciclul litic).

Alternativ, cercul se poate recombina cu și deveni parte a ADN-ului bacterian circular (ciclul lizogen). ADN-ul fagului inserat este acum numit profag. Majoritatea genelor profage sunt reprimate de două proteine represoare care sunt produse ale genelor fagilor. Acești represori opresc transcripția tuturor celorlalte gene fagice prin legarea de operatori. Astfel, genele fagilor care altfel ar direcționa sinteza și eliberarea de noi virioni sunt dezactivate, aproape în același mod în care genele operonului lac de E. coli sunt oprite de represorul lac (Figura 8.12, pagina 221).

De fiecare dată când mecanismul celulei gazdă reproduce cromozomul bacterian,

® reproduce, de asemenea, ADN-ul profagului. Profegul rămâne latent în celulele descendenței.

C) Cu toate acestea, un eveniment spontan rar, sau acțiunea luminii UV sau a anumitor substanțe chimice, poate duce la excizia (popping-out) ADN-ului fagului și la inițierea ciclului litic.

Există trei rezultate importante ale lizogeniei. În primul rând, celulele lizogenice sunt imune la reinfectare de către același fag. (Cu toate acestea, celula gazdă nu este imună la infecția cu alte tipuri de fagi.) Al doilea rezultat al lizogeniei este conversia fagilor; adică, celula gazdă poate prezenta noi proprietăți. De exemplu, bacteria Corynebacterium diphtheriae, care provoacă difteria, este un agent patogen ale cărui proprietăți producătoare de boli sunt legate de sinteza unei toxine. Organismul poate produce toxină numai atunci când poartă un fag lizogen, deoarece profagul poartă gena care codifică toxina. Ca un alt exemplu, numai streptococii care poartă un fag lizogen sunt capabili să provoace sindromul de șoc toxic. Toxina produsă de Clostridium botulinum, care provoacă botulismul, este codificată de o genă profag, la fel ca toxina Shiga produsă de tulpinile patogene de E. coli.

Al treilea rezultat al lizogeniei este că face posibilă transducția specializată. Amintiți-vă din capitolul 8 că genele bacteriene pot fi preluate într-un înveliș de fag și transferate către o altă bacterie într-un proces numit transducție generalizată (vezi Figura 8.29, pagina 237). Orice genă bacteriană poate fi transferată prin transducție generalizată, deoarece cromozomul gazdă este descompus în fragmente, oricare dintre acestea putând fi împachetat într-un înveliș de fag. În transducția specializată, totuși, doar anumite gene bacteriene pot fi transferate.

Transducția specializată este mediată de un fag lizogen, care împachetează ADN-ul bacterian împreună cu propriul său ADN în aceeași capsidă. Când un profag este excizat din cromozomul gazdă, genele adiacente de ambele părți pot rămâne atașate de ADN-ul fagului. În Figura 13.13, bacteriofagul X a preluat gena gal pentru fermentarea galactozei de la gazda sa galactozopozitivă. Fagul transportă această genă către o celulă galactoză-negativă, care apoi devine galactoză-pozitivă.

Anumite viruși animale pot suferi procese foarte asemănătoare cu lizogenia. Virușii animale care pot rămâne latenți în celule pt

Excizia genomului fagic, purtând cu ea gena gal adiacentă de la gazdă.

L2-Q Cum diferă transducția specializată de ciclul litic?

perioade lungi fără multiplicarea sau cauzarea bolii pot fi introduse într-un cromozom gazdă sau rămân separate de ADN-ul gazdei într-o stare reprimată (ca unii fagi lizogeni). Virușii care provoacă cancer pot fi, de asemenea, latenți, așa cum va fi discutat mai târziu în

capitolul, (mm)' Animații Replicare virală: bacteriofagi virulenți, bacteriofagi temperați; Transducție: Transducție specializată

TABELUL 113.3 Comparație între bacteriofagi și multiplicarea virală a animalelor

Virusuri animale

Locurile de atașare sunt proteinele membranei plasmatice și glicoproteinele. Capsida intră prin endocitoză sau fuziune mediată de receptor.

Îndepărtarea enzimatică a proteinelor capsidei

În nucleu (virusuri ADN) sau citoplasmă (virusuri ARN)

latență; infecții virale lente; cancer

e >ped virusuri înfloresc; virusurile neîncapsulate rup membrana plasmatică.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cum obțin bacteriofagii nucleotide și aminoacizi dacă nu au enzime metabolice? 13-8

Vibrio cholerae produce toxină și este capabil să provoace holera numai atunci când este lizogen. Ce înseamnă acest lucru? 13-9

Înmulțirea virusurilor animale

Înmulțirea virusurilor animale urmează modelul de bază al multiplicării bacteriofagelor, dar are câteva diferențe, rezumate în Tabelul 13.3. Virusurile animale diferă de fagi prin mecanismul lor de intrare în celula gazdă. De asemenea, odată ce virusul este înăuntru, sinteza și asamblarea noilor componente virale sunt oarecum diferite, parțial din cauza diferențelor dintre celulele procariote și celulele eucariote. Virusurile animale pot avea anumite tipuri de enzime care nu se găsesc în fagi. În cele din urmă, mecanismele de maturare și eliberare, precum și efectele asupra celulei gazdă, diferă în virușii și fagii animale.

În următoarea discuție despre multiplicarea virusurilor animale, vom lua în considerare procesele care sunt împărtășite atât de virusurile animale care conțin ADN, cât și ARN. Aceste procese sunt atașarea, intrarea, dezvelirea și eliberarea. Vom examina, de asemenea, modul în care virusurile care conțin ADN și ARN diferă în ceea ce privește procesele lor de biosinteză.

Atașament

La fel ca bacteriofagii, virusurile animale au locuri de atașare care se atașează la situsurile receptorilor complementare de pe suprafața celulei gazdă. Cu toate acestea, situsurile receptorilor celulelor animale sunt proteinele și glicoproteinele membranei plasmatice. Mai mult, virusurile animale nu posedă anexe precum fibrele cozii unor bacteriofagi. Locurile de atașare ale virusurilor animale sunt distribuite pe suprafața virusului. Site-urile în sine variază de la un grup de viruși la altul. La adenovirusuri, care sunt virusuri icosaedrice, locurile de atașare sunt mici tiberi la colțurile icosaedrului (vezi figura 13.2b). În multe dintre virușii înveliți, cum ar fi virusul gripal, locurile de atașare sunt vârfuri situate pe suprafața învelișului (vezi Figura 13.3b). De îndată ce un vârf se atașează la un receptor gazdă, site-uri de receptor suplimentare de pe aceeași celulă migrează către virus. Atașarea este finalizată atunci când sunt legate multe site-uri.

Siturile receptorilor sunt caracteristici moștenite ale gazdei. În consecință, receptorul pentru un anumit virus poate varia de la persoană la persoană. Acest lucru ar putea explica diferențele individuale de susceptibilitate la un anumit virus. De exemplu, persoanele cărora le lipsește receptorul celular (numit antigen P) pentru parvovirusul B19, sunt rezistenți în mod natural la infecții și nu fac a cincea boală (vezi pagina 605). Înțelegerea naturii atașamentului poate duce la dezvoltarea de medicamente - pălărie previne infecțiile virale. Anticorpii monoclonali (discutați în capitolul 18) care se combină cu locul de atașare al virusului sau cu locul receptor al celulei pot fi utilizați în curând pentru a trata unele infecții virale.

Intrare

În urma atașării, are loc intrarea. Mulți virusuri intră în celulele eucariote prin endocitoză mediată de receptor (Capitolul 4, pagina 100). Membrana plasmatică a celulelor se pliază continuu spre interior pentru a forma vezicule. Aceste vezicule conțin elemente care provin din exteriorul celulei și sunt aduse în interiorul celulei pentru a fi digerate. Dacă un virion se atașează de membrana plasmatică a unei poenii. celula gazdă, celula gazdă va înfăşura virionul într-un pliu al membranei plasmatice, formând o veziculă (Figura 13.14a).

Virușii înveliți pot intra printr-o metodă alternativă numită fuziune, în care învelișul viral fuzionează cu membrana plasmatică și eliberează capsida în citoplasma celulei. De exemplu, HIV pătrunde în celule prin această metodă (Figura 13.14b).

Neacoperire

Virușii dispar în timpul perioadei de eclipsă a unei infecții, deoarece sunt desfășurați în interiorul celulei. Dezvelirea este separarea acidului nucleic viral de învelișul proteic odată ce virionul este închis în veziculă. Capsida este digerată atunci când celula încearcă să digere conținutul veziculei sau capsida neînvelită poate fi eliberată în citoplasma celulei gazdă. Acest proces * vine cu tipul de virus. Unii virusuri animale realizează dezvelirea prin acțiunea enzimelor lizozomale ale

În ce proces celula ia în mod activ virusul?

celula gazda. Aceste enzime degradează proteinele capsidei virale. Dezvelirea poxvirusurilor este completată de o enzimă specifică codificată de ADN-ul viral și sintetizată la scurt timp după infecție. Pentru alți virusuri, neacoperirea pare să fie cauzată exclusiv de enzimele din citoplasma celulei gazdă. Pentru cel puțin un virus, poliovirusul, dezvelirea pare să înceapă în timp ce virusul este încă atașat de membrana plasmatică a celulei gazdă.

Biosinteza virusurilor ADN

În general, virusurile care conțin ADN își replic ADN-ul în nucleul celulei gazdă folosind enzime virale și își sintetizează capside și alte proteine în citoplasmă folosind enzimele celulei gazdă. Apoi proteinele migrează în nucleu și sunt unite cu ADN-ul nou sintetizat pentru a forma virioni. Acești virioni sunt transportați de-a lungul reticulului endoplasmatic la membrana celulei gazdă pentru eliberare. Herpesvirusurile, papovavirusurile, adenovirusurile și hepadnavirusurile urmează toate acest model de biosinteză (Tabelul 13.4). Poxvirusurile sunt o excepție deoarece toate componentele lor sunt sintetizate în citoplasmă.

Ca exemplu de multiplicare a unui virus ADN, secvența evenimentelor din papovavirus este prezentată în Figura 13.15.

0-0 Folie datorită atașării, pătrunderii și neacoperirii, ADN-ul viral este eliberat în nucleul celulei gazdă.

© Transcrierea unei porțiuni din ADN-ul viral – genele „timpurii” – are loc în continuare. Urmează traducerea. Produsele de

aceste gene sunt enzime care sunt necesare pentru multiplicare

. ținerea ADN-ului viral. În majoritatea virusurilor ADN, transcripția timpurie este efectuată cu transcriptaza gazdei (ARN polimeraza); poxvirusurile conțin însă propria lor transcriptază.

0 La un moment dat după inițierea replicării ADN-ului, au loc transcripția și traducerea genelor virale „târzii” rămase. Proteinele tardive includ capside și alte proteine structurale.

'ft, Aceasta duce la sinteza proteinelor capsidelor, care are loc în citoplasma celulei gazdă.

0 După ce proteinele capsidei migrează în nucleul celulei gazdă, are loc maturarea; ADN-ul viral și proteinele capsidelor se adună pentru a forma viruși completi.

0 Virușii completi sunt apoi eliberați din celula gazdă.

Unele virusuri ADN sunt descrise mai jos.

Adenouiridae Numiți după adenoide, din care au fost izolate pentru prima dată, adenovirusurile provoacă boli respiratorii acute – răceala comună (Figura 13.16a).

Poxviridae Toate bolile cauzate de poxvirusuri, inclusiv variola și variola vacilor, includ leziuni ale pielii (vezi Figura 21.10, pagina 601). Variola se referă la leziuni pline de puroi. Înmulțirea virală este începută de transcriptază virală; componentele virale sunt sintetizate și asamblate în citoplasma celulei gazdă.

națiunea ep a unui virus animal care conține ADN

Cunoașterea fazelor de replicare virală este importantă pentru strategiile de dezvoltare a medicamentelor și pentru înțelegerea patologiei bolii.

i'SESG^

Herpesviridae Sunt cunoscute aproape 100 de herpesvirusuri (Figura 13.16b). Ele sunt numite după aspectul răspândit (herpetic) al herpesului labial. Speciile de herpesvirusuri umane (HHV) includ HHV-1 și HHV-2, ambele din genul Simplexvirus, care provoacă herpes labial; HHV-3, genul Varicellovirus, care provoacă varicela; HHV-4, genul Lymphocryptovirus, care provoacă mononucleoză infecțioasă; HHV-5, genul Cytomegalovirus, care provoacă boala incluziunii CMV; HHV-6, genul Roseolovirus, care provoacă roseola; HHV-7, Roseolovirus, care infectează majoritatea sugarilor, provocând erupții cutanate asemănătoare rujeolei; și HHV-8, Rhadinovirus, care provoacă sarcomul Kaposi, în primul rând la pacienții cu SIDA.

Papovavirusurile Papouauiridae sunt denumite pentru papiloame (negi), polioame (tumori) și vacuolări (vacuole citoplasmatice produse de unele dintre aceste virusuri). Negii sunt cauzați de membrii 01 genului Papilomavirus. Unele specii de papilomavirus sunt capabile să transforme celulele și să provoace cancer. ADN-ul viral este replicat în nucleul celulei gazdă împreună cu cromozomii celulei gazdă. Celulele gazdă pot prolifera, rezultând o tumoare.

Hepadnaviridae Hepadnaviridae sunt numite astfel deoarece provoacă hepatită și conțin ADN (Figura 25.15, pagina 730). Singurul gen din această familie cauzează hepatita B. (Virusurile hepatitei A, C, D, E, F și G, deși nu sunt legate între ele, sunt viruși ARN. Hepatita este discutată în capitolul 25.) Hepad navi ruses

diferă de alți virusuri ADN deoarece sintetizează ADN prin copierea ARN-ului, folosind transcriptaza inversă virală. Această enzimă este discutată mai târziu cu retrovirusurile, singura altă familie cu transcriptază inversă.

Biosinteza virusurilor ARN

Multiplicarea virusurilor ARN este în esență aceeași cu cea a virusurilor ADN, cu excepția faptului că mai multe mecanisme diferite de formare a ARNm apar între diferite grupuri de virusuri ARN (vezi Tabelul 13.4). Deși detaliile acestor mecanisme depășesc domeniul de aplicare al acestui text, în scopuri comparative vom urmări ciclurile de multiplicare ale celor patru tipuri de acizi nucleici de virusuri ARN (dintre care trei sunt prezentate în Figura 13.17). Virușii ARN se înmulțesc în citoplasma celulei gazdă. Diferențele majore între procesele de multiplicare ale acestor virusuri constă în modul în care sunt produse ARNm și ARN viral. Odată ce ARN-ul viral și proteinele virale sunt sintetizate, maturarea are loc prin mijloace similare între toți virusurile animale, așa cum va fi discutat în scurt timp.

Picornauiridae Picornavirusurile, cum ar fi enterovirusurile și poliovirusurile (vezi Capitolul 22, pagina 626), sunt virusuri ARN monocatenar.

Sunt cei mai mici virusuri; iar prefixul pico- (mic) plus ARN dă numele acestor virusuri. ARN-ul din virion se numește catenă de sens (sau catena +), deoarece poate acționa ca ARNm. După ce atașarea, penetrarea și neacoperirea sunt finalizate, ARN-ul viral

monocatenar (Figura 13.17a) este tradus în două proteine principale, care inhibă sinteza celulei gazdă de ARN și proteine și care formează o enzimă numită ARN polimerază dependentă de ARN. Această enzimă catalizează sinteza unei alte catene de ARN, care este complementară în secvența de baze cu catena de infectare inițială. Această nouă catenă, numită șiră antisens (sau - șină), servește ca șablon pentru a produce fire + suplimentare. Catenele + pot servi ca ARNm pentru traducerea proteinelor capsidelor, pot fi încorporate în proteinele capsidei pentru a forma un nou virus sau pot servi ca șablon pentru multiplicarea continuă a ARN-ului. Odată ce ARN-ul viral și proteina virală sunt sintetizate, are loc maturarea.

Togaviridae Togavirusurile, care includ arbovirusuri sau alfavirusuri transmise de artropode (vezi Capitolul 22, pagina 630), conțin și o singură catenă + de ARN. Togavirusurile sunt viruși înveliți; numele lor provine din cuvântul latin pentru acoperire, toga. Rețineți că aceștia nu sunt singurii viruși înveliți. După ce se face o șuviță

TABEL ■ 3.4 Comparația biosintezei virusurilor ADN și ARN

I Familie de virusuri a acidului nucleic viral Caracteristici speciale ale biosintezei

- firele sunt încorporate în capside

Figura 13.17 Căile de multiplicare utilizate de diverși virusuri care conțin ARN. fa) După neacoperire, virusurile ARN monocatenar (ARNss) cu genom cu catenă + sunt capabile să sintetizeze proteine direct din catena lor +. Folosind firul + ca șablon, ei transcriu

- catenele pentru a produce catene + suplimentare care să servească drept ARNm și să fie încorporate în proteinele capsidei ca genom virai, (b) Virușii ssARN cu genom cu catenă a - trebuie să transcrie o catenă + pentru a servi ca ARNm înainte de a începe sintetiza proteinelor. ARNm se transcrie

(c) ARNdc; + sau catenă sens cu - sau catenă antisens; Reoviridae

suplimentar - catene pentru încorporare în proteina capsidei. Atât virusurile ssRNA, cât și (c) dsARN trebuie să folosească mARN (+ catenă) pentru a codifica proteine, inclusiv proteinele capside.

De ce este ARN-ul catenului produs de picornavirusuri și reovirusuri? De către rabdovirusuri?

Caz clinic

Pe baza LFT anormală, medicul Tinei o diagnostichează cu hepatită infecțioasă. Acesta nu este primul caz pe care l-a văzut luna aceasta. De altfel, departamentul local de sănătate a primit sesizări despre alte 31 de persoane cu hepatită. Pentru un oraș de 4000 de locuitori, acesta nu este un număr mic. Departamentul de sănătate trebuie să știe cu ce tip de hepatită se confruntă. Hepatita descrie orice inflamație a ficatului. Hepatita infecțioasă poate fi cauzată de un membru al Picornaviridae, Hepadnaviridae sau Flaviviridae.

Departamentul de sănătate va trebui să facă diferența între aceste familii virale. Enumerați metoda de transmitere, morfologia, acidul nucleic și tipul de replicare pentru aceste trei familii virale. (Sugestie: Consultați Bolile în atenție 25.3 la pagina 731 pentru o listă completă a virusurilor hepatitei.)

390

din catena +, două tipuri de ARNm sunt transcrise din catena -. Un tip de ARNm este o catenă scurtă care codifică proteinele învelișului; cealaltă catenă mai lungă servește ca ARNm pentru proteinele capsidei și poate fi încorporată într-o capsidă.

Rhabdoviridae Rhabdovirusurile, cum ar fi virusul rabiei (genul Lyssavirus; vezi Capitolul 22, pagina 628), sunt de obicei în formă de glonț (Figura 13.18a). Rhabdo- provine din cuvântul grecesc pentru toi, care nu este cu adevărat o descriere exactă a morfologiei lor. Ele conțin o singură catenă de ARN (Figura 13.17b). Ele conțin, de asemenea, o ARN polimerază dependentă de ARN care utilizează catena - ca matriță din care să producă o catenă +. Catena + servește ca ARNm și ca șablon pentru sinteza noului ARN viral.

Reoviridae Reovirusurile au fost numite pentru habitatele lor: sistemele respiratorii și enterice (digestive) ale oamenilor. Nu au fost asociați cu nicio boală atunci când au fost descoperite pentru prima dată, așa că au fost considerați viruși orfani. Numele lor provine de la primele litere respiratorii, enterice și orfane. În prezent, se știe că trei serotipuri cauzează infecții ale tractului respirator și ale tractului intestinal.

Capsidul care conține ARN-ul dublu catenar este digerat la intrarea într-o celulă gazdă. ARNm viral este produs în citoplasmă, unde este folosit pentru a sintetiza mai multe proteine virale (Figura 13.17c). Una dintre proteinele virale nou sintetizate acționează ca ARN polimerază dependentă de ARN pentru a produce mai multe catene de ARN. ARNm și catena - formează ARN-ul dublu catenar care este apoi înconjurat de proteine capside.

Retroviridae Multe retrovirusuri infectează vertebratele (Figura 13.18b). Un gen de retrovirus, Lentivirus, include subspecia

De ce virusurile cu catenă + de ARN formează o catenă - de ARN?

HIV-1 și HIV-2, care provoacă SIDA (vezi capitolul 19, paginile 545-554). Retrovirusurile care provoacă cancer vor fi discutate mai târziu în acest capitol.

1 Ormația ARNm și ARN pentru noi virioni retrovirus este prezentată în Figura 13.19. Acești virusuri poartă transcriptază inversă, care utilizează ARN-ul viral ca șablon pentru a produce ADN dublu catenar complementar. Această enzimă degradează, de asemenea, ARN-ul viral original. Numele retrovirus este derivat din primele litere ale transcriptazei inverse. ADN-ul viral este apoi integrat într-un cromozom al celulei gazdă ca provirus. Spre deosebire de un profag, provirusul nu iese niciodată din cromozom. Ca provirus, HIV este protejat de sistemul imunitar al gazdei și de medicamentele antivirale.

Celula gazdă

Retrovirusul matur părăsește celula gazdă, dobândind un plic și piroane de atașament pe măsură ce înmugurește.

Proteinele virale sunt procesate de proteaza virală; unele dintre proteinele virale sunt mutate în membrana plasmatică a gazdei.

Proteine virale

■Catenele identice de ARN

Plic

Reverse transcriptaza

Virus

@ Retrovirusul intră prin fuziune între vârfurile de atașare și receptorii celulei gazdă.

■Două catenele + identice de ARN

De asemenea, poate apărea transcripția provirusului, producând ARN pentru noi genomi retrovirus și ARN care codifică capsida retrovirusului, enzimele și proteinele învelișului.

ADN-ul unuia dintre cromozomii celulei gazdă

Reverse transcriptaza

ARN viral-

Provirus

$ Uncoating eliberează cei doi genomi ARN viral și enzimele virale se inversează

■ transcriptaza, integraza, I si proteaza.

ADN viral

Reverse transcriptaza copiază ARN viral pentru a produce ADN dublu catenar.

yb) Noul ADN viral este transportat în nucleul celulei gazdă, unde este integrat într-un cromozom al celulei gazdă ca provirus de către integraza virală. Provirusul poate fi replicat atunci când celula gazdă se replic.

figura 13 Procesele de înmulțire și moștenire ale Retroviridae. Un retrovirus poate deveni un pro/irus care se replic într-o stare latentă și poate produce noi retrovirusuri. kl'JI Cum diferă biosinteza unui retrovirus de cea a altor virusuri ARN?

Uneori, provirusul rămâne pur și simplu într-o stare latentă și se replic atunci când ADN-ul celulei gazdă se reproduce. În alte cazuri, provirusul este exprimat și produce noi viruși, care pot infecta celulele adiacente. Mutageni precum radiațiile gamma pot induce expresia unei provii us. În retrovirusurile oncogene, provirusul poate transforma, de asemenea, celula gazdă într-o celulă tumorală; posibilele mecanisme ale acestui fenomen vor fi discutate ulterior.

Maturare și eliberare

Primul pas în maturarea virală este asamblarea capsidei proteice; această asamblare este de obicei un proces spontan. Capsidele multor anime! virusurile sunt închise de un înveliș format din proteine, lipide și carbohidrați, așa cum sa menționat mai devreme. Exemple de astfel de virusuri includ ortomixovirusuri și paramixovirusuri.

Caz clinic

Virusul hepatitei A, un virus ARN neînvelit + catenar, se transmite pe cale fecal-oral. Virusul hepatitei B este un virus ADN dublu catenar învelit. Are transcriptază inversă și se transmite pe cale parenterală (injecție intravenoasă) sau prin contact sexual. Virusul hepatitei C se transmite și parenteral și este un virus ARN învelit + catenar.

Pe baza acestor informații, ce concluzie poate face departamentul de sănătate despre care virusul hepatitic o infectează cel mai probabil pe Tina și pe celelalte 31 de persoane din acest oraș?

392

Proteina învelișului este codificată de genele virale și este încorporată în membrana plasmatică a celulei gazdă. Lipidele și carbohidrații învelișului sunt codificate de genele celulei gazdă și sunt prezente în membrana plasmatică. Învelișul se dezvoltă de fapt în jurul capsidei printr-un proces numit înmugurire (Figura 13.20).

După secvența de atașare, intrare, dezcoperire și biosinteză a acidului nucleic viral și a proteinei, capsida asamblată care conține acid nucleic trece prin membrana plasmatică. Ca urmare, o porțiune a membranei plasmatice, acum plicul, aderă la virus. Această extrudare a unui virus dintr-o celulă gazdă este o metodă de eliberare. Înmugurirea nu ucide imediat celula gazdă și, în unele cazuri, celula gazdă supraviețuiește.

Virușii neînveliți sunt eliberați prin rupturi în membrana plasmatică a celulei gazdă. Spre deosebire de înmugurire, acest tip de eliberare duce de obicei la moartea celulei gazdă.
Animații

Replicarea virală: Prezentare generală; Virusuri animale

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Descrieți principalele evenimente de atașare, intrare, neacoperire, biosinteză, maturare și eliberare a unui virus învelit care conține ADN. 13-10

Viruși și Cancer

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

13-11 Definiți oncogene și celula transformată.

13-12 Discutați relația dintre virusurile care conțin ADN și ARN și cancer.

Se știe acum că mai multe tipuri de cancer sunt cauzate de viruși. Cercetările biologice moleculare arată că mecanismele bolilor sunt similare, chiar și atunci când un virus nu provoacă cancerul.

Relația dintre cancere și viruși a fost demonstrată pentru prima dată în 1908, când virologii Wilhelm Ellerman și Olaf Bang, care lucrau în Danemarca, încercau să izoleze agentul cauzal al leucemiei de pui. Ei au descoperit că leucemia poate fi transferată la puii sănătoși prin filtrate fără celule care conțineau viruși. Trei ani mai târziu, F. Peyton Rous, care lucrează la

Institutul Rockefeller din New York, a descoperit că un sarcom de pui (cancer al țesutului conjunctiv) poate fi transmis în mod similar. Adenocarcinoamele induse de virusuri (cancere ale țesutului epitelial glandular) la șoareci au fost descoperite în 1936. În acel moment, s-a demonstrat clar că tumorile glandei mamare la șoarece sunt transmise de la mamă la pui prin laptele matern. Un virus uman care cauzează cancer a fost descoperit și izolat în 1972 de bacteriologul american Sarah Stewart.

Caz clinic

Este improbabil ca peste 30 de persoane de vârste și medii diferite să fie toți consumatori de droguri IV, astfel încât virusul cel mai probabil este hepatita A. Pentru a investiga sursa infecției virale, departamentul de sănătate compară alimentele consumate de cei 32 de bolnavi cu membrii gospodăriei asimptomatici. Toți cei 32, inclusiv Tina, mâncaseră o băutură de gheață cumpărată de la un magazin local. Departamentul de sănătate stabilește că, funcționarul magazinului de proximitate, infectat fără să știe cu virusul hepatitei A, a transferat virusul în aparatul care face băutura cu gheață. Ovei în următoarele câteva luni, simptomele Tinei scad, iar funcția ei hepatică revine la normal.

Cum poate afecta cunoașterea identității virusului recomandarea departamentului de sănătate pentru tratament și prevenirea viitoarelor focare?

Cauza virală a cancerului poate rămâne adesea nerecunoscută din mai multe motive. În primul rând, majoritatea particulelor unor viruși infectează celulele, dar nu induc cancerul. În al doilea rând, cancerul s-ar putea să nu se dezvolte decât mult timp după infecția virală. În al treilea rând, cancerele nu par să fie contagioase, așa cum sunt de obicei bolile virale.

Hie Transformarea Normalului

Celulele în celulele tumorale

Aproape orice poate modifica materialul genetic al unei celule eucariote are potențialul de a face o celulă normală canceroasă, aceste modificări care cauzează cancer ale ADN-ului celular afectează părți ale genomului numite oncogene. Oncogenele au fost identificate pentru prima dată în virușii care cauzează cancer și s-a considerat că fac parte din genomul viral normal. Cu toate acestea, microbiologii americani J. Michael Bishop și Harold E. Varmus au primit Premiul Nobel pentru Medicină în 1989 pentru că au demonstrat că genele inductoare de cancer purtate de viruși sunt de fapt derivate din celule animale. Bishop și Varmus au arătat că gena sre care provoacă cancer în virusurile sarcomului aviar este derivată dintr-o parte normală a genelor de pui.

Oncogenele pot fi activate la o funcționare anormală de către o varietate de agenți, inclusiv substanțe chimice mutagene, radiații de mare energie și viruși. Virușii capabili să inducă tumori la animale se numesc virusuri oncogene sau oncovirusuri. Se știe că aproximativ 10% dintre cancere sunt induse de virus. O caracteristică remarcabilă a tuturor virusurilor

oncogene este că materialul lor genetic se integrează în ADN-ul celulei gazdă și se reproduce împreună cu cromozomul celulei gazdă. Acest mecanism este similar cu fenomenul de lizogenie la bacterii și poate modifica caracteristicile celulei gazdă în același mod.

Celulele tumorale suferă transformare; adică dobândesc proprietăți care sunt distincte de proprietățile celulelor neinfectate sau de la celulele infectate care nu formează tumori. După ce au fost transformate de viruși, multe celule tumorale conțin un antigen specific virusului pe suprafața lor celulară, numit antigen de transplant specific tumoral (TSTA) sau un antigen în nucleul lor, numit antigen T. Celulele transformate tind să fie mai puțin rotunde decât celulele normale și tind să prezinte anumite anomalii cromozomiale, cum ar fi un număr neobișnuit de cromozomi și cromozomi fragmentați.

Virusuri ADN oncogene

Virusurile oncogene se găsesc în mai multe familii de viruși care conțin ADN. Aceste grupuri includ Adenoviridae, Herpesviridae, Poxviridae, Papovaviridae și Hepadnaviridae. Printre papovavirusuri, papilomavirusurile provoacă cancer uterin (cervical).

Practic, toate cancerele de col uterin și anal sunt cauzate de virusul papiloma uman (HPV). Un vaccin împotriva a patru HPV, inclusiv HPV-16, este recomandat pentru fetele și băieții cu vârsta cuprinsă între 11 și 12 ani.

Virusul I.pstein-Barr (EB) a fost izolat din celulele limfomului Burkitt în 1964 de Michael Epstein și Yvonne Barr. Dovada că virusul EB poate provoca cancer a fost demonstrată accidental în 1985, când un băiat de 12 ani, cunoscut doar sub numele de David, a primit un transplant de măduvă osoasă. La câteva luni după transplant, a murit de cancer. O autopsie a arătat că virusul a fost introdus fără să vrea în băiatul cu transplant de măduvă osoasă.

Un alt virus ADN care provoacă cancer este virusul hepatitei B (HBV). Au fost efectuate multe studii pe animale care au indicat clar rolul cauzal al VHB în cancerul hepatic. Într-un studiu uman, practic toate persoanele cu cancer hepatic au avut infecții anterioare cu VHB.

Virusuri oncogene ARN

Dintre virusurile ARN, doar oncovirusurile din familia Retroviridae provoacă cancer. Virusurile leucemiei umane cu 1 celulă (HTLV-1 și HTLV-2) sunt retrovirusuri care provoacă leucemie și limfom cu celule T la adulți la oameni. (Celulele T sunt un tip de globule albe implicate în răspunsul imun.)

Virusurile sarcomului pisicilor, găinilor și rozătoarelor și virusurile tumorale mamare ale șoarecilor sunt, de asemenea, retrovirusuri. Un alt retrovirus, virusul leucemiei feline (FeLV), provoacă leucemie la pisici și este transmisibil printre pisici, „există un test pentru detectarea virusului în serul pisicii.

Capacitatea retrovirusurilor de a induce tumori este legată de producerea lor de revers transcriptază prin mecanismul descris mai devreme (vezi Figura 13.19). „Provirusul, care este molecula de ADN dublu catenară sintetizată din ARN viral, devine integrat în ADN-ul

celulei gazdă; material genetic nou este astfel introdus în genomul gazdei și acesta este motivul principal pentru care retrovirusurile pot contribui la cancer. Someretrovirusurile conțin oncogene; altele conțin promotori care activează oncogene sau alți factori care cauzează cancer.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

I'' Ce este un provirus? 13-11*

Cum poate un virus ARN să provoace cancer dacă nu are ADN de introdus în genomul unei celule? 13-12

Caz clinic rezolvat

Medicamentele și vaccinurile acționează împotriva anumitor viruși. Nu există tratamente speciale pentru hepatită, dar măsurile preventive sunt diferite. De exemplu, în acest caz, departamentul de sănătate recomandă tuturor celor care au mâncat la acest magazin universal în ultimele 2 săptămâni să primească vaccin împotriva hepatitei A și imunoglobulină împotriva hepatitei A.

Virușii au fost denumiți inițial pentru simptomele pe care le provocau, de unde și numele de „virus al hepatitei” pentru un virus care afectează ficatul (din latină hepaticus). Această convenție de denumire este imprecisă, dar a fost singura metodă disponibilă până de curând.

Instrumentele moleculare permit acum clasificarea virușilor pe baza genomului și a morfologiei. Astfel, virusurile înrudite, care pot afecta diferite țesuturi, sunt grupate în aceleași familii. Diferențierea virusurilor pe baza informațiilor lor genetice oferă informații valoroase pentru tratament și prevenire.

Figura 13.21 Infecții virale latente și persistente.

Virusul varicelei (Varicellovirus) poate exista si in stare latenta. Varicela (varicela) este o boală a pielii care se dobândește de obicei în copilărie. Virusul are acces la piele prin sânge. Din sânge, unii viruși pot pătrunde în nervi, unde rămân latenți. Mai târziu, modificările răspunsului imun (celule T) pot activa acești viruși latenți, provocând zona zoster. Erupția zoster apare pe piele de-a lungul nervului în care virusul a fost latent. Zona zoster apare la 10-20% dintre persoanele care au avut varicela.

Infecții virale latente

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

13-13 Furnizați un exemplu de infecție virală latentă.

Un virus poate rămâne în echilibru cu gazda și nu poate produce boală pentru o perioadă lungă, adesea mulți ani. Virusurile oncogene tocmai discutate sunt exemple de astfel de infecții latente. Toate herpesvirusurile umane pot rămâne în celulele gazdă pe toată durata vieții unui individ. Când herpesvirusurile sunt reactivate prin imunosupresie (de exemplu, SIDA), infecția rezultată poate fi fatală. Exemplul clasic al unei astfel de infecții latente este infecția pielii cu Simplexvirus, care produce herpes labial. Acest virus locuiește în celulele nervoase ale gazdei, dar nu provoacă daune până când este activat de un stimul precum febra sau arsurile solare - de unde și termenul de blister febril.

La unii indivizi se produc viruși, dar simptomele nu apar niciodată. Chiar dacă un procent mare din populația umană poartă Simplexvirus, doar 10-15% dintre persoanele purtătoare de virus prezintă boala. Virusul unor infecții latente poate exista în stare lizogenă în celulele gazdă.

Infecții virale persistente

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

13-14 Diferențierea infecțiilor virale persistente de infecțiile virale latente. .

O infecție virală persistentă sau cronică apare treptat pe o perioadă lungă de timp. De obicei, infecțiile virale persistente sunt fatale. .

De fapt, s-a demonstrat că o serie de infecții virale persistente sunt cauzate de viruși convenționali. De exemplu, la câțiva ani după ce a provocat rujeola, virusul rujeolic poate fi responsabil pentru o formă rară de encefalită numită panencefalită sclerozantă subacută (SSPE). O infecție virală persistentă este aparent diferită de o infecție virală latentă prin aceea că, în majoritatea infecțiilor virale persistente, virusul infecțios detectabil se acumulează treptat pe o perioadă lungă, mai degrabă decât să apară brusc (Figura 13.21).

Câteva exemple de infecții virale latente și persistente sunt enumerate în Tabelul 13.5.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

I'" Este zona zoster o infecție persistentă sau latentă? 13-13,13-14*

Prionii

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

scuss! O proteină poate fi infecțioasă.

Câteva boli infecțioase sunt cauzate de prioni. În 1982, neurobiologul american Stanley Prusiner a propus că proteinele infecțioase au cauzat o boală neurologică la oi numită scrapie. Infectivitatea țesutului cerebral infectat cu scrapie este redusă prin tratamentul cu proteaze, dar nu prin tratamentul cu radiații, sugerând că agentul infecțios este proteina pură. Prusiner a inventat denumirea de prion pentru particulele infecțioase proteice.

Nouă boli ale animalelor se încadrează acum în această categorie, inclusiv „boala vacii nebune” care a apărut la bovine în Marea Britanie în 1987. Toate cele nouă sunt boli neurologice numite encefalopatii spongiforme, deoarece în creier se dezvoltă vacuole mari (Figura 22.18a, pagina 636). Bolile umane sunt kuru, boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ), sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker și insomnia familială fatală. (Bolile neurologice sunt discutate în capitolul 22.) „Aceste boli apar în familii, ceea ce indică o posibilă cauză genetică. Cu toate acestea, ele nu pot fi pur și simplu moștenite, deoarece boala vacii nebune a apărut din hrănirea vitelor cu carne de oaie infectată cu scrapie, iar noua variantă (bovină) a fost transmisă oamenilor care au mâncat carne de vită insuficient gătită de la bovine infectate (vezi Capitolul 1, pagina 19). În plus, BCJ a fost transmisă cu țesut nervos transplantat și instrumente chirurgicale contaminate.

Aceste boli sunt cauzate de conversia unei glicoproteine gazdă normale numită PrP((pentru proteina prion celular) într-o formă infecțioasă numită PrPSc (pentru proteina scrapie). Gena pentru PrPc este localizată pe cromozomul 20 la om. Dovezi recente sugerează că PrP' este implicat în reglarea morții celulare. agentul infectios care nu are orice acid nucleic care se poate reproduce este prezentat in Figura 13.22.

Cauza reală a deteriorării celulelor nu este cunoscută. Fragmente de molecule PrPSc se acumulează în creier, formând plăci; aceste plăci sunt folosite pentru diagnosticul post-mortem, dar nu par a fi cauza deteriorării celulare, mm Animații Reproducerea prionilor: Prezentare generală, Caracteristici, Boli

Virușii și viroizii plantelor

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

13-16 f diferențiază virusul, viroizul și prionul.

13-17 Descrieți ciclul litic pentru un virus vegetal.

Virușii plantelor seamănă cu virusurile animale în multe privințe: virușii plantelor sunt asemănători morfologic cu virușii animale și au tipuri similare de acid nucleic (Tabelul 13.6). De fapt, unii viruși ai plantelor se pot multiplica în interiorul celulelor insectelor. Virușii plantelor provoacă multe boli ale culturilor importante din punct de vedere economic, inclusiv fasolea (virusul mozaic al fasolei), porumbul și trestia de zahăr (virusul tumorii plăgilor) și cartofii (virusul pitic galben al cartofului). Virușii pot provoca culoare

TABELUL 13.5 Exemple de infecții virale latente și persistente la oameni

Virusul cauzal

eliberat de obicei

leziuni Herpes simolex 1 și 2

Varicelovirusul HTLV-1 și -2 (Herpesvi ru s)

Virusul papiloma uman HIV-1 și -2 (Lentivirus) Virusul hepatitei B Ecovirusuri

Virusul rubeolei

Panencefalita sclerozantă subacută (SSPE)

Deteriorarea psihică

Virusul rujeolei

schimbarea, creșterea deformată, ofilirea și încetinirea creșterii în plantele gazde. Unele gazde, totuși, rămân fără simptome și servesc doar ca rezervoare de infecție.

Celulele vegetale sunt în general protejate de boli printr-un perete celular impermeabil. Virușii trebuie să intre prin răni sau să fie asistați de alți paraziți ai plantelor, inclusiv nematode, ciuperci și, cel mai adesea, insecte care sug seva plantelor. Odată ce o plantă este infectată, ea poate răspândi infecția la alte plante în polenul său.

În laboratoare, virusurile vegetale sunt cultivate în protoplaste (celule vegetale cu pereții celulari îndepărtați) și în culturi de celule de insecte.

Unele boli ale plantelor sunt cauzate de viroizi, bucăți scurte de ARN gol, cu o lungime de numai 30C până la 400 de nucleotide, fără înveliș proteic. Nucleotidele sunt adesea pereche intern, astfel încât molecula are o structură tridimensională închisă, pliată, care probabil ajută la protejarea acesteia de atacul enzimelor celulare. ARN-ul nu codifică nicio proteină. Până acum, viroizii au fost identificați în mod concludent ca agenți patogeni numai ai plantelor. Anual, infecțiile cu viroizi, cum ar fi viroiul tuberculului fusului de cartofi, au ca rezultat pierderi de milioane de dolari din daunele recoltei (Figura 13.23).

TABELUL 13.6 Clasificarea unor viruși majori ai plantelor

Caracteristică

Familie virală

ADN dublu catenar, neînvelit

Papovaviridae

ARN monocatenar, + catenă, neînvelit

Potyviridae

Se ofilesc pepenele verde

Tetraviridae

Tobamovirus

ARN monocatenar,

- șuviță, învelită

Rhabdoviridae

ARN dublu catenar, neînvelit

Reoviridae

Virusul tumorii plăgilor

Morfologie

Virusul mozaicului conopidă

Afidele

Muștele albe

Răni

Virusul pitic galben al cartofului

Frunzele și afidele

Leafhoppers

Metoda de transmitere

Gen viral sau membri neclasificati

Cercetările actuale asupra viroizilor au relevat asemănări între secvențele de bază ale viroizilor și intronii. Amintiți-vă din capitolul 8 (pagina 218) că intronii sunt secvențe de material genetic care nu codifică polipeptide. Această observație a condus la ipoteza că viroizii au evoluat din introni, ceea ce a condus la speculații că cercetătorii din tuturi ar putea descoperi viroizi animale.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

încredințează viroizi și prioni și pentru fiecare nume o boală pe care o provoacă. 13-15,13-16

Cum pătrund virușii plantelor în celulele gazdă? 13-17

Schița de studiu

MasteringM CROBI0LOGY

Testați-vă înțelegerea cu chestionare, examinare a microbilor și un post-test de capitol la www.masteringmicrobiology.com.

Caracteristicile generale ale virusurilor (PP. 370-371)

În funcție de punctul de vedere al cuiva, virușii pot fi priviți ca agregari excepțional de complexe de substanțe chimice nevii sau ca microbi vii excepțional de simpli.

Virușii conțin un singur tip de acid nucleic (ADN sau ARN) și un înveliș proteic, uneori închis de un plic compus din lipide, proteine și carbohidrați.

Virușii sunt paraziți intracelulari obligatorii. Ele se înmulțesc folosind mașinile de sinteză ale celulei gazdă pentru a determina sinteza elementelor specializate care pot transfera acidul nucleic viral către alte celule.

Interval gazdă (pag. 370-371)

Gama gazdă se referă la spectrul de celule gazdă în care un virus se poate multiplica.

Majoritatea virusurilor infectează doar tipuri specifice de celule dintr-o specie gazdă.

Intervalul gazdei este determinat de locul de atașare specific de pe suprafața celulei gazdă și de disponibilitatea factorilor celulari gazdă.

Dimensiune virală (pag. 371)

Dimensiunea virală este determinată prin microscopie electronică.

Virușii variază de la 20 la 1000 nm în lungime.

Structura virală (pp. 371-374)

Un virion este o particulă virală complet dezvoltată, compusă din acid nucleic, înconjurată de un înveliș.

Acid nucleic (pag. 371)

Virușii conțin fie ADN, fie ARN, niciodată ambele, iar acidul nucleic poate fi monocatenar sau dublu, liniar sau circular sau împărțit în mai multe molecule separate.

Proporția de acid nucleic în raport cu proteina din virusuri variază de la aproximativ 1% până la aproximativ 50%.

Capsid și plic (pag. 371-373)

Învelișul proteic din jurul acidului nucleic al unui virus se numește capsidă.

Capsida este compusă din subunități, capsomere, care pot fi un singur tip de proteină sau mai multe tipuri.

Capsida unor virusuri este închisă de un plic format din lipide, proteine și carbohidrați.

Unele plicuri sunt acoperite cu complexe carbohidrați-proteine numite vârfuri.

Morfologie generală (p. 373-374)

Virușii elicoidal (de exemplu, virusul Ebola) seamănă cu tije lungi, iar
capsidele lor sunt cilindri goale care înconjoară acidul nucleic.

Virușii poliedrici (de exemplu, adenovirus) au mai multe fețe.
De obicei, capsida este un icosaedru.

Virușii înveliți sunt acoperiți de un plic și sunt aproximativ sferici, dar foarte pleomorfi. Există, de asemenea, viruși elicoidal înveliți (de exemplu, virusul gripal) și viruși poliedrici înveliți (de exemplu, Simplexvirus).

Virușii complexi au structuri complexe. De exemplu, mulți bacteriofagi au o capsidă poliedrică cu o coadă elicoidală atașată.

Taxonomia virusurilor (p. 374-376)

Clasificarea virusurilor se bazează pe tipul de acid nucleic, strategia de replicare și morfologie.

\ irus numele de familie se termină în -viridae; numele genurilor se termină în -virus.

O specie virală este un grup de viruși care împărtășesc aceeași informație genetică și aceeași nișă ecologică.

Izolarea, cultivarea și

Identificarea virusurilor (pag. 376-380)

Virușii trebuie să fie cultivați în celule vii.

Virușii cel mai ușor de crescut sunt bacteriofagii.

Creșterea bacteriofagilor în laborator (pp. 376-379)

Metoda plăcii amestecă bacteriofagi cu bacterii gazdă și agar nutritiv.

După mai multe cicluri de multiplicare virală, bacteriile din zona din jurul virusului original sunt distruse; zona de liză se numește placă.

Fiecare placă provine dintr-o singură paniculă virală; concentraţia virusurilor este dată ca unităţi formatoare de plăci.

Creșterea virusurilor animale în laborator (pag. 379-380)

Cultivarea unor virusuri animale necesită animale întregi.

SIDA simian și SIDA felină oferă modele pentru studiul SIDA uman.

Unii virusuri animale pot fi cultivate în ouă embrionate.

Culturile celulare sunt celule care cresc în medii de cultură în laborator.

Liniile celulare primare și liniile celulare diploide embrionare cresc pentru o perioadă scurtă de timp in vitro.

Liniile celulare continue pot fi menținute in vitro pe termen nelimitat.

Creșterea virală poate provoca efecte citopatice în cultura celulară.

Identificare virală (pag. 380)

Testele serologice sunt folosite cel mai adesea pentru a identifica virusurile.

Virușii pot fi identificați prin RFLP și PCR.

Înmulțirea virală (pag. 381-392)

Virușii nu conțin enzime pentru producerea de energie sau sinteza proteinelor.

Pentru ca un virus să se înmulțească, trebuie să invadeze o celulă gazdă și să direcționeze mașinile metabolice ale gazdei pentru a produce enzime și componente virale.

Înmulțirea bacteriofagelor (p. 381-385)

. 3. În timpul ciclului litic, un fag provoacă liza și moartea unei celule gazdă.

Unii virusuri pot provoca fie liză, fie au ADN-ul lor încorporat ca profet în ADN-ul celulei gazdă. „Acea din urmă situație se numește lizogenie.

În timpul fazei de atașare a ciclului litic, locurile de pe fibrele cozii fagului se atașează de situsurile receptorilor complementare de pe celula bacteriană.

La penetrare, lizozima fagului deschide o porțiune a peretelui celular bacterian, teaca cozii se contractă pentru a forța miezul cozii să treacă prin peretele celular, iar ADN-ul fagului intră în celula bacteriană. Capsida rămâne afară.

În biosinteză, transcripția ADN-ului fagilor produce ARNm care codifică proteinele necesare înmulțirii fagilor. ADN-ul fagilor este replicat și se produc proteinele capsidelor. În timpul perioadei de eclipsă, pot fi găsite ADN-ul fagului și proteinele separate.

În timpul maturării, ADN-ul fagilor și capsidele sunt asamblate în viruși completi.

În timpul eliberării, lizozima fagică descompune peretele celular bacterian și noii fagi sunt eliberați.

În timpul ciclului lizogenic, genele profage sunt reglate de un represor codificat de către profag. Profegul este replicat de fiecare dată când celula se divide.

Expunerea la anumiți mutageni poate duce la excizia profagului și la inițierea ciclului litic.

Datorită lizogeniei, celulele lizogenice devin imune la reinfecția cu același fag și pot suferi conversie de fag.

Un fag lizogen poate transfera gene bacteriene de la o celulă la alta prin transducție. Orice genă poate fi transferată în transducție generalizată, iar genele specifice pot fi transferate în transducție specializată.

Înmulțirea virusurilor animale (pag. 385-392)

Virusurile animale se atașează de membrana plasmatică a celulei gazdă.

Intrarea are loc prin endocitoză sau fuziune mediată de receptor7.

Virusurile animale sunt neacoperite de enzime virale sau celule gazdă.

ADN-ul majorității virusurilor ADN este eliberat în nucleul celulei gazdă. Transcrierea ADN-ului viral și translația produc ADN viral și, mai târziu, proteine capside. Proteinele capsidelor sunt sintetizate în citoplasma celulei gazdă.

Virușii ADN includ membri ai familiilor Adenoviridae, Poxviridae, Herpesviridae, Papovaviridae și Hepadnaviridae.

Înmulțirea virusurilor ARN are loc în citoplasma celulei gazdă. ARN polimeraza dependentă de ARN sintetizează un ARN dublu catenar.

Picornaviridae + catenă de ARN acționează ca ARNm și direcționează sinteza ARN polimerazei dependente de ARN.

Togaviridae + catenă de ARN acționează ca un șablon pentru ARN polimeraza dependentă de ARN, iar ARNm este transcris dintr-o nouă catenă de ARN.

Rhabdoviridae - catenă de ARN este un șablon pentru ARN polimeraza dependentă de ARN viral, care transcrie ARNm.

Reoviridae sunt digerate în citoplasma celulei gazdă pentru a elibera ARNm pentru biosinteza virală.

Retroviridae transcriptaza inversă (ADN polimerază dependentă de ARN) transcrie ADN-ul din ARN.

După maturare, virușii sunt eliberați. O metodă de eliberare (și formarea plicului) este înmugurirea. Virușii neînveliți sunt eliberați prin rupturi în membrana celulei gazdă.

Viruși și cancer (pag. 392-394)

Cea mai timpurie relație dintre cancer și viruși a fost demonstrată la începutul anilor 1900, când leucemia de pui și sarcomul de pui au fost transferate la animale sănătoase prin filtrate fără celule.

Transformarea celulelor normale

În celulele tumorale (pag. 393)

Când sunt activate, oncogenele transformă celulele normale în celule canceroase.

Virușii capabili să producă tumori se numesc virusuri oncogene.

Mai multe virusuri ADN și retrovirusuri sunt oncogene.

Materialul genetic al virusurilor oncogene se integrează în

ADN-ul celulei gazdă.   .

Celulele transformate pierd inhibarea contactului, conțin antigene specifici virusului (antigen TSTA și T), prezintă anomalii cromozomiale și pot produce tumori atunci când sunt injectate la animale sensibile.

Virusuri oncogene ADN (pag. 393)

Virusurile oncogene se găsesc printre Adenoviridae, Herpes-viridae, Poxviridae, Papovaviridae și Hepadnaviridae.

Virusuri oncogene ARN (pag. 393-394)

Dintre virusurile ARN, doar retrovirusurile par a fi oncogene.

HTLV-1 și H ILV-2 au fost asociate cu leucemia umană

si limfom.   -

Capacitatea virusului de a produce tumori este legată de producerea de revers transcriptază. ADN-ul sintetizat din ARN-ul viral este încorporat ca provirus în ADN-ul celulei gazdă.

Un provirus poate rămâne latent, poate produce viruși sau poate transforma celula gazdă.

Infecții virale latente (pag. 394)

O infecție virală latentă este una în care virusul rămâne în celula gazdă pentru perioade lungi de timp fără a produce o infecție.

Exemple sunt herpesul bucal și zona zoster.

Infecții virale persistente (pag. 394)

Infecțiile virale persistente sunt procese boli care apar pe o perioadă lungă de timp și sunt în general fatale.

Infecțiile virale persistente sunt cauzate de virușii convenționali; virușii se acumulează pe o perioadă lungă de timp.

Prioni (pag. 395) .

1. Prionii sunt proteine infecțioase descoperite pentru prima dată în anii 1980.

Bolile prionice, cum ar fi GJLD și boala vacii nebune, implică toate degenerarea țesutului cerebral.

Bolile prionice sunt rezultatul unei proteine alterate; cauza poate fi o mutație a genei normale pentru PrPc sau contactul cu o proteină alterată (PrPSc).

Virușii și viroizii plantelor (PP. 395 397)

Virușii plantelor trebuie să intre în gazdele plantelor prin răni sau cu paraziți invazivi, cum ar fi insectele.

Unii virusuri vegetale se înmulțesc și în celulele de insecte (vectori).

\ iroidii sunt bucăți infecțioase de ARN care provoacă unele boli ale plantelor, cum ar fi boala tuberculului fusului de cartofi.

Întrebări de studiu

Răspunsurile la întrebările de revizuire și alegere multiplă pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

Recenzie

De ce clasificăm virușii drept paraziți intracelulari obligatorii?

Enumerați cele patru proprietăți care definesc un virus. Ce este un virion?

Descrieți cele patru clase morfologice de viruși, apoi diagramați și dați un exemplu pentru fiecare.

DESENAȚI-O

4. ' ■ Etichetaţi principalele evenimente de ataşament, biosyn

teza, intrarea şi maturarea unui virus ARN cu catenă +. Atrageţi

neacoperire.

Alegere Multiplă

Plasați următoarele în ordinea cea mai probabilă pentru biosinteza unui bacteriofag: (1) lizozima fagică; (2) ARNm; (3) ADN; (4) proteine virale; (5) ADN polimeraza.

5,4,3,2,1

1,2, 3,4, 5

5, 3,4, 2,1

3, 5, 2, 4,1

2, 5, 3, 4, 1

Molecula care servește ca ARNm poate fi încorporată în capsidele virusului nou sintetizate ale tuturor următoarelor, cu excepția

+ picornavirusuri ARN catenă. |

+ togavirusuri ARN cu catenă.

-rhabdovirusuri cu ARN catenar.

reovirusuri ARN dublu catenar.

Rotavirus.

5. Comparați biosinteza virusului ARN cu catena a + și a virusului ARN catenar a -.

Unele antibiotice activează genele fagilor. Leucocidina PantonValentine care eliberează MRSA provoacă o boală care pune viața în pericol. De ce se poate întâmpla acest lucru în urma tratamentului cu antibiotice7

Amintiți-vă din capitolul 1 că postulatele lui Koch sunt folosite pentru a determina . etiologia unei boli. De ce este dificil de determinat

etiologie- de

o infecție virală, cum ar fi gripa?

cancer?

3. Un virus cu ARN polimerază dependentă de ARN

sintetizează ADN dintr-un matriță de ARN.

sintetizează ARN dublu catenar dintr-un matriță de ARN.

sintetizează ARN dublu catenar dintr-o matriță de ADN.

transcrie ARNm din ADN.

nici una dintre cele de mai sus

Infecții virale persistente, cum ar fi (a)

cauzate de (b) care sunt (c)

Virușii plantelor nu pot pătrunde în celulele plantelor intacte deoarece

(M ; prin urmare, ei intră în celule prin (b) .

Virusurile plantelor pot.fi cultivate în (c) .

10. Identificați familia virală care infectează pielea, mucoasa și

celule nervoase; provoacă infecții care pot recidiva din cauza latenței și are geometrie poliedrică-.

DĂ-I NUME

ar putea fi

4. Care dintre următoarele ar fi primul pas în biosinteza unui virus cu transcriptază inversă?

Trebuie sintetizată o catenă complementară de ARN.

ARN-ul dublu catenar trebuie sintetizat.

O catenă complementară de ADN trebuie sintetizată dintr-un matriță de ARN.

O catenă complementară de ADN trebuie sintetizată dintr-un model de ADN.

nici una dintre cele de mai sus

5. Un exemplu de lizogenie la animale ar putea fi

infectii virale lente.

infecții virale latente.

T-chiar bacteriofagi.

infecții care duc la moartea celulelor.

nici una dintre cele de mai sus

Capacitatea unui virus de a infecta un organism este reglementată de

specia gazda.

tipul de celule.

disponibilitatea unui site de atașare.

factori celulari necesari replicării virale.

toate cele de mai sus

Care dintre următoarele afirmații este falsă?

Virușii conțin ADN sau ARN.

Acidul nucleic al unui virus este înconjurat de o înveliș proteic.

Virușii se înmulțesc în interiorul celulelor vii folosind ARNm viral, ARNt și ribozomi.

Virușii provoacă sinteza elementelor infecțioase specializate.

Virușii se înmulțesc în interiorul celulelor vii.

Plasați următoarele în ordinea în care se găsesc într-o celulă gazdă: (1) proteine capside; (2) particule de fagi infecțioase; (3) acid nucleic fagic.

1,2,3

3,2,1

2,1,3

3, 1, 2

1,3,2

Care dintre următoarele nu inițiază sinteza ADN-ului?

un virus ADN dublu catenar (Poxviridae)

un virus ADN cu transcriptază inversă (Hepadnaviridae)

un virus ARN cu transcriptază inversă (Retroviridae)

un virus ARN monocatenar (Togaviridae)

nici una dintre cele de mai sus

O specie virală nu este definită pe baza simptomelor bolii pe care le provoacă. Cel mai bun exemplu în acest sens este

poliomielita.

rabie.

hepatită.

varicela si zona zoster.

pojar.

Gândire critică

Discutați argumentele pro și contra clasificării virusurilor ca organisme vii.

În unele viruși, capsomerele funcționează ca enzime, precum și ca suport structural. Ce avantaj are acest virus pentru virus?

De ce a fost importantă descoperirea SIDA simian și a SIDA felină?

Profagele și provirusurile au fost descrise ca fiind similare cu plasmidele bacteriene. Ce proprietăți similare prezintă ele? Cum sunt ele diferite?

Aplicații clinice

Un bărbat de 40 de ani care a fost seropozitiv pentru HIV a avut dureri abdominale, oboseală și febră scăzută (38°C) timp de 2 săptămâni. Examinarea cu raze X toracice a

evidențiat infiltrate pulmonare. Petele Gram și acido-rezistente au fost negative. O cultură virală a dezvăluit cauza simptomelor sale: un virus poliedric mare, învelit, cu ADN dublu catenar. Care este boala? Ce virus o provoaca? De ce s-a făcut o cultură virală după ce au fost obținute rezultatele colorării Gram și acido-rezistente?

O femelă nou-născută a dezvoltat leziuni veziculoase și ulcerative extinse pe față și pe piept. Care este cea mai probabilă cauză a simptomelor ei? Cum ați determina cauza virală a acestei boli fără a face o cultură virală?

Până pe 14 mai, două persoane care locuiau în aceeași gospodărie au murit la 5 zile una de alta. Bolile lor au fost caracterizate prin debut brusc de febră, dureri musculare, dureri de cap și tuse, urmate de dezvoltarea rapidă a insuficienței respiratorii. Până la sfârșitul anului, au fost confirmate 36 de cazuri de această boală, cu o rată a mortalității de 50%. Un membru al Orthomyxoviridae, Bunyaviridae sau Adenoviridae ar putea provoca această boală. Diferențiați între aceste familii după metoda de transmitere, morfologie, acid nucleic și tip de replicare. Rezervorul pentru această boală este șoarecii. Denumiți boala. (Sugestie: Consultați capitolul 23.)

Principiile bolii și epidemiologiei

N

Dacă aveți o înțelegere de bază a structurilor și funcțiilor microorganismelor și o idee despre varietatea de microorganisme care există, putem lua în considerare modul în care corpul uman și diferitele microorganisme interacționează în termeni de sănătate și boală.

.7e toți au apărare pentru a ne menține sănătoși. În ciuda acestora, totuși, suntem încă susceptibili la agenți patogeni (microorganisme care cauzează boli). Un t)alar destul de d icat. e există > între■ apărările noastre și mecanismele patogene ale microorganismelor. Când apărarea noastră rezistă acestor capacități patogene, ne menținem sănătatea - când capacitatea agentului patogen ne depășește apărarea, rezultă boala. După ce boala s-a stabilit, o persoană infectată se poate recupera complet, poate suferi daune temporare sau permanente sau poate muri.

În arta trei, examinăm câteva dintre principiile infecției și bolii, mecanismele prin care agenții patogeni provoacă boli, apărarea organismului împotriva bolilor și modalitățile prin care bolile microbiene pot fi prevenite prin imunizare și controlate prin medicamente. Acest prim capitol discută principiile generale ale bolii, începând cu o discuție despre semnificația și domeniul de aplicare al patologiei. În 3 t >ec ion a acestui capitol, Epidemiologie," veți afla cum aceste principii sunt utile în studiul și controlul bolii. Înțelegerea acestor principii este vitală pentru a preveni transmiterea bolii la pacienți. Infecția asociată asistenței medicale cu bacteria Clostridium difficile prezentată în fotografie este discutată în Cazul Clinic.

Patologie, infecție și boală

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

14-1 Definiți patologia, etiologia, infecția și boala.

Patologia este studiul științific al bolii (pathos = suferință; logos = știință). Patologia este mai întâi preocupată de cauza sau etiologia bolii. În al doilea rând, se ocupă de patogeneza, modul în care se dezvoltă o boală. În al treilea rând, patologia se preocupă de modificările structurale și funcționale aduse de boală și de efectele lor finale asupra organismului.

Deși termenii de infecție și boală sunt uneori folosiți interschimbabil, ei diferă oarecum în sens. Infecția este invazia sau colonizarea organismului de către microorganisme patogene; boala apare atunci când o infecție are ca rezultat orice modificare a stării de sănătate. Boala este o stare anormală în care o parte sau tot corpul nu este reglat corespunzător sau nu este capabil să-și îndeplinească funcțiile normale. O infecție poate exista în absența unei boli detectabile. De exemplu, organismul poate fi infectat cu virusul care provoacă SIDA, dar nu prezintă simptome ale bolii.

Prezența unui anumit tip de microorganism într-o parte a corpului unde nu se găsește în mod normal este numită și infecție și poate duce la boală. De exemplu, deși un număr mare de E. coli sunt prezente în mod normal în intestinul sănătos, infecția lor a tractului urinar duce de obicei la boală.

Puține microorganisme sunt patogene. De fapt, prezența unor microorganisme poate chiar beneficia gazda. Prin urmare, înainte de a discuta rolul microorganismelor în cauzarea bolilor, să examinăm relația dintre microorganisme și corpul uman sănătos.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

1^ Care sunt obiectivele patologiei? 14-1

Caz clinic: Pauza de baie

Jamil Carter este din nou în baie. De când a fost internat pentru o infecție a tractului urinar (ITU) în urmă cu 6 luni, Jamil a fost afectat de febră, frisoane și diaree severă. El a slăbit 15 kilograme de la internare. Jamil are 75 de ani, este pensionar și locuiește cu soția și fiul său adult. Nu fumează și bea rar alcool. În timp ce se afla în spital, Jamil a fost tratat cu antibiotice ceftriaxonă și ciprofloxacină pentru ITU. A făcut diaree la 3 zile după ce a fost externat din spital și de atunci a avut-o.

Ce ar putea cauza diareea lui Jamil și alte simptome? Citiți mai departe pentru a afla.

Mîcrobiota normală

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

14-2 Definiți microbiota normală și tranzitorie.

14-3 Comparați comensalismul, mutualismul și parazitismul și dați un exemplu pentru fiecare.

14-4 Contrastați microbiota normală și microbiota tranzitorie cu microorganisme oportuniste.

Animalele, inclusiv oamenii, sunt în general lipsite de microbi în uter. La naștere însă, populațiile microbiene normale și caracteristice încep să se stabilească. Chiar înainte ca o femeie să nască, lactobacilii din vagin se înmulțesc rapid. Primul contact al nou-născutului cu microorganismele este de obicei cu acești lactobacili și devin organismele predominante în intestinul nou-născutului. Mai multe microorganisme sunt introduse în corpul nou-născutului din mediul înconjurător atunci când începe respirația și începe hrănirea. După naștere, E. coli și alte bacterii dobândite din alimente încep să locuiască în intestinul gros. Aceste microorganisme rămân acolo de-a lungul vieţii și, ca răspuns la condițiile de mediu modificate, pot crește sau scădea în număr și pot contribui la îmbolnăvire.

Multe alte microorganisme de obicei inofensive se stabilesc în interiorul altor părți ale corpului adult normal și pe suprafața acestuia. Un corp uman tipic conține 1 X 1013 celule corporale, dar găzduiește aproximativ 1 X 1014 celule bacteriene (de 10 ori mai multe celule bacteriene decât celulele umane). Acest lucru vă oferă o idee despre abundența de microorganisme care se află în mod normal în corpul uman. Proiectul Microbiom Uman a început în 2007 pentru a analiza comunitățile microbiene numite microbiomi care trăiesc în și pe corpul uman. Scopul său este de a determina relația dintre schimbările în microbiomul uman și sănătatea și boala umană. Microbiomul uman este mai divers decât se credea anterior. În prezent, cercetătorii compară microbiomele voluntarilor sănătoși și ale voluntarilor cu boli specifice. Microorganismele care își stabilesc reședința mai mult sau mai puțin permanentă (colonizează), dar care nu produc boli în condiții normale sunt membri ai microbiotei normale a organismului sau florei normale (' figura 14.1). Altele, numite microbiotă tranzitorie, pot fi prezente timp de câteva zile, săptămâni sau luni și apoi dispar. > microorganismele nu se găsesc în întregul corp uman, ci sunt localizate în anumite regiuni, așa cum se arată în Tabelul 14.1 la pagina 404.

Mulți factori determină distribuția și compoziția microbiotei normale. Printre acestea se numără nutrienții, fizici și chimici. factori, apărarea gazdei și factori mecanici. Microbii variază în funcție de tipurile de nutrienţi pe care le pot folosi ca sursă de energie. În consecință, microbii pot coloniza doar acele locuri ale corpului care pot furniza nutrienții corespunzători. Acești nutrienţi pot fi derivaţi din produșii secretori și excretori ai celulelor, substanțe din fluidele corporale, celule moarte și alimente din tractul gastrointestinal.

O serie de factori fizici și chimici afectează creșterea microbilor și, prin urmare, creșterea și compoziția microbiotei normale. Printre acestea se numără temperatura, pH-ul, oxigenul disponibil și dioxidul de carbon, salinitatea și lumina solară.

Veți învăța în capitolele 16 și 17 că corpul uman este o anumită apărare împotriva microbilor. Aceste apărări includ o varietate de molecule și celule activate care ucid microbii, inhibă creșterea acestora, împiedică aderența lor la suprafețele celulelor gazdă și neutralizează toxinele pe care le produc microbii. Deși aceste apărări sunt extrem de importante împotriva agenților patogeni, rolul lor în determinarea și reglarea microbiotei normale este neclar.

Anumite <regiuni ale corpului sunt supuse unor forțe mecanice care pot afecta colonizarea de către microbiota normală. 1 sau de exemplu, acțiunile de mestecat ale dinților și mișcările limbii pot disloca microbii atașați de suprafețele dentare și mucoase. În tractul gastrointestinal, fluxul de saliva și secrețiile digestive și diferitele mișcări musculare ale gâtului, esofagului, stomacului și intestinelor pot elimina microbii neatașați. „Acțiunea de spălare a urinei elimină și microbii neatașați. În sistemul respirator, mucusul prinde microbii, pe care cilii îi propulsează apoi spre gât pentru eliminare.

Condițiile oferite de gazdă într-un anumit loc al corpului variază de la o persoană la alta. Printre factorii care afectează și microbiota normală se numără vârsta, starea nutrițională, dieta, starea de sănătate, handicapul, spitalizarea, starea emoțională, stresul, clima, geografia, igiena personală, condițiile de viață, ocupația și stilul de viață.

Principalele microbiote normale din diferite regiuni ale corpului și unele caracteristici distinctive ale fiecărei regiuni sunt enumerate în Tabelul 14.1. Microbiota normală este, de asemenea, discutată mai specific în partea a patra.

Animalele fără microbiotă pot fi crescute în laborator. Majoritatea mamiferelor fără germeni utilizate în cercetare sunt obținute prin creșterea lor într-un mediu steril. Pe de o parte, cercetările cu animale fără germeni au arătat că microbii nu sunt absolut esențiali pentru viața animală. Pe de altă parte, această cercetare a arătat că animalele fără germeni au un sistem imunitar nedezvoltat și sunt neobișnuit de susceptibile la infecție sau boli grave. Animalele fără germeni necesită, de asemenea, mai multe «.aiorii și vitamine decât animalele normale.

Relațiile dintre microbiota normală și gazdă

Odată stabilită, microbiota normală poate aduce beneficii gazdei prin prevenirea creșterii excesive a microorganismelor dăunătoare. Acest fenomen se numește antagonism microbian sau excludere competitivă. Antagonismul microbian implică competiție? microbii. O consecință a acestei competiții este că microbiota normală protejează gazda împotriva colonizării de către microbi potențial patogeni, concurând pentru nutrienți, producând substanțe dăunătoare microbilor invadatori și afectând condiții precum pH-ul și oxigenul disponibil. Atunci când acest echilibru între microbiota normală și microbii patogeni este deranjat, poate rezulta o boală. De exemplu, microbiota bacteriană normală a vaginului uman adult menține un pH local de aproximativ 4. Prezența microbiotei normale inhibă creșterea excesivă a \cast \anditia albicans, care poate crește atunci când echilibrul dintre microbiota normală și agenți patogeni este deranjat și când pH-ul este modificat.

Dacă populația bacteriană este eliminată prin antibiotice, dușuri excesive sau deodorante, pH-ul vaginului revine la aproape neutru, iar C. albicans poate înflori și deveni microorganismul dominant acolo. Această afecțiune poate duce la o formă de vaginită (infecție vaginală).

Un alt exemplu de antagonism microbian apare în intestinul gros, h. Celulele coli produc bacteriocine, proteine care inhibă creșterea altor bacterii din aceeași specie sau din specii strâns înrudite, cum ar fi Salmonella și Shigella patogene. O bacterie care produce o anumită bacteriocină nu este ucisă de acea bacteriocină, dar poate fi ucisă de altele. Bacteriocinele sunt folosite în microbiologia medicală pentru a ajuta la identificarea diferitelor tulpini de bacterii. .O astfel de identificare ajută la determinarea dacă mai multe

TABEL Microbiota normală reprezentativă în funcție de regiunea corpului

: Regiune

Componentele principale

Comentarii

Piele

Propionibacterium, Staphylococcus, Corynebacterium, Micrococcus, Acinetobacter, Brevibacterium; Candida (ciuperca), Ma I asset ia (ciuperca)

Majoritatea microbilor aflați în contact direct cu pielea nu devin rezidenți, deoarece secrețiile din glandele sudoripare și uleioase au proprietăți antimicrobiene.

Keratina este o barieră rezistentă, iar pH-ul scăzut al pielii inhibă mulți microbi.

Pielea are, de asemenea, un conținut de umiditate relativ scăzut.

Conjunctiva, o continuare a pielii sau a membranei mucoase, conține practic aceeași microbiotă găsită pe piele.

De asemenea, lacrimile și clipitul elimină unii microbi sau îi inhibă pe alții să colonizeze.

Intestinul gros

Sistemul urinar și reproductiv (uretra inferioară la ambele sexe și vagin la femei)

Staphylococcus aureus, S. epidermidis și difteroizi aerobi în nas; 5. epidermidis, S. aureus, difteroizi, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus și Neisseria în gât

Deși unele microbiote normale sunt potențiali patogeni, capacitatea lor de a provoca boli este redusă cu antagonismul microbian.

Secrețiile nazale ucid sau inhibă mulți microbi, iar mucusul și acțiunea ciliară îndepărtează mulți microbi.

Umiditatea abundentă, căldura și prezența constantă a alimentelor fac din gură un mediu ideal care susține populații microbiene foarte mari și diverse pe limbă, obraji, dinți și gingii.

Mușcătura, mestecatul, mișcările limbii și fluxul salivar dislocă microbii. Saiiva conține mai multe substanțe antimicrobiene.

Staphylococcus, Micrococcus, Enterococcus, Lactobacillus, Bacteroides, difteroizi aerobi, Pseudomonas, Klebsiella și Proteus în uretră; lactobacili, Streptococcus, Clostridium, r andida albicans (ciuperca) și Trichomonas vaginalis (protozoare) în vagin .

Intestinul gros conține cel mai mare număr de microbiotă rezidentă din organism datorită umidității și nutrienților săi disponibile.

Mucusul și eliminarea periodică a mucoasei împiedică atașarea multor microbi de mucoasa tractului gastrointestinal, iar mucoasa produce mai multe substanțe chimice antimicrobiene.

Diareea elimină, de asemenea, o parte din norma! microbiota.

uretra inferioară la ambele sexe are o populație rezidentă; vaginul are populația sa de microbi toleranți la acid datorită naturii secrețiilor sale.

Mucusul și scurgerea periodică a căptușelii împiedică atașarea microbilor de căptușeală; fluxul de urină îndepărtează mecanic microbii, iar pH-ul urinei și al ureei sunt antimicrobiene. .

Cilii și mucusul expulzează microbii din colul uterin în vagin, iar aciditatea vaginului inhibă sau ucide microbii.

focarele unei boli infecțioase sunt cauzate de una sau mai multe tulpini ale unei bacterii.

Un ultim exemplu implică o altă bacterie, Clostridium difficile (dif'fi-se-il), tot în intestinul gros. Microbiota normală a intestinului gros inhibă în mod eficient C. difficile, posibil făcând receptorii gazdei indisponibili, concurând pentru nutrienți disponibili sau producând bacteriocine. Cu toate acestea, dacă microbiota normală este eliminată (de exemplu, prin antibiotice), C. difficile poate deveni o problemă. Acest microb este responsabil pentru aproape toate infecțiile gastrointestinale care urmează terapiei cu antibiotice, de la diaree ușoară până la colită severă sau chiar fatală (inflamația colonului).

Comensalism: Un organism beneficiază, iar celălalt nu este afectat

(a) Staphylococcus gn» | 1

epidermidis pe piele •14.5 p.m

Figura 14.2 Simbioză.

SIMBIOZĂ

LÎ1 Ce tip de simbioză este cel mai bine reprezentat de relația dintre oameni și £ coll?

Relația dintre microbiota normală și gazdă este”. simbioza condusă de al, o relație între două organisme în care cel puțin un organism este dependent de celălalt (Figura 14.2). În relația simbiotică numită comensalism, unul dintre organisme beneficiază, iar celălalt este neafectat. Multe dintre microorganismele care alcătuiesc microbiota noastră normală sunt comensale; acestea includ staphylococcus epidermidis care populează suprafața pielii, corinebacterii care populează suprafața ochiului și anumite micobacterii saprofite care populează urechea și organele genitale externe. Aceste bacterii trăiesc pe secreții și celule desprinse și nu aduc niciun beneficiu sau rău aparent gazdei.

Mutualismul este un tip de simbioză care aduce beneficii ambelor organisme. De exemplu, intestinul gros conține bacterii, cum ar fi E. coli, care sintetizează vitamina K și unele vitamine B. Aceste vitamine sunt absorbite în sânge și distribuite pentru utilizare de către celulele corpului. În schimb, intestinul gros furnizează nutrienții folosiți de bacterii, rezultând supraviețuirea acestora.

studii de genetică vtcent au găsit sute de gene de rezistență la antibiotice în bacteriile intestinale. Poate părea de dorit ca aceste bacterii să supraviețuiască în timp ce o persoană ia antibiotice pentru o boală infecțioasă; cu toate acestea, aceste bacterii benefice pot fi capabile să transfere gene de rezistență la antibiotice către agenți patogeni.

În încă un alt tip de simbioză, un organism beneficiază prin obținerea de nutrienți în detrimentul celuilalt; această relație se numește parazitism. Multe bacterii care cauzează boli sunt paraziți.

Microorganisme oportuniste

Deşi clasificarea relaţiilor simbiotice după tip este convenabilă, reţineţi că în anumite condiţii relaţia ca?j ..nange. De exemplu, date fiind circumstanțele adecvate, un organism mutualist, cum ar fi E. coli, poate deveni dăunător.

coli este gen .lv inofensiv atâta timp cât rămâne în intestinul gros; dar dacă are acces la alte locuri ale corpului, cum ar fi vezica urinară, plămânii, măduva spinării sau răni, poate provoca infecții ale tractului urinar, infecții pulmonare, meningită sau, respectiv, abcese. Microbii precum E. coli sunt numiți agenți patogeni oportuniști. 4, de obicei, nu provoacă boli în habitatul lor normal la o persoană sănătoasă, dar pot face acest lucru într-un mediu diferit. De exemplu, microbii care au acces prin pielea ruptă sau membranele mucoase pot provoca infecții oportuniste. Sau, dacă gazda este deja slăbită sau compromisă de infecție, microbii care sunt de obicei inofensivi pot provoca boli. SIDA este adesea însoțită de o infecție oportunistă comună, pneumonia cu Pneumocystis, cauzată de organismul oportunist Pneumocystis jirovecii (vezi Figura 24.20, pagina 705). Această infecție secundară se poate dezvolta la pacienții cu SIDA, deoarece sistemul lor imunitar este suprimat. Înainte de epidemia de SIDA, acest tip de pneumonie era rar. Agentii patogeni oportunisti poseda si alte caracteristici care contribuie la capacitatea lor de a provoca boli. De exemplu, ele sunt prezente în sau pe corp sau în mediul extern în număr relativ mare. Unii agenți patogeni oportuniști pot fi găsiți în locații din sau pe corp care sunt oarecum protejate de apărarea organismului, iar unii sunt rezistenți la antibiotice.

În plus față de simbioții obișnuiți, mulți oameni poartă alte microorganisme care sunt în general considerate ca fiind patogene, dar care nu pot provoca boli la acești oameni. Printre agenții patogeni care sunt transportați frecvent la indivizii sănătoși se numără ecovirusurile (ecoul provine de la orfan uman citopatogen enteric), care pot provoca boli intestinale și adenovirusurile, care pot provoca boli respiratorii. Neisseria meningitidis, care se află adesea în mod benign în tractul respirator, poate provoca meningită, o boală care inflamează învelișurile creierului și măduvei spinării. Streptococcus pneumoniae, un rezident normal al nasului și gâtului, poate provoca un tip de pneumonie.

Cooperarea între microorganisme

Nu numai competiția dintre microbi poate provoca boli; cooperarea între microbi poate fi, de asemenea, un factor în cauzarea bolii. De exemplu, s-a descoperit că agenții patogeni care provoacă boala parodontală și gingivita au receptori, nu pentru dinți, ci pentru streptococii orali care colonizează dinții.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cum diferă microbiota normală de microbiota tranzitorie? 14-2 Dați mai multe exemple de antagonism microbian. 14-3 Cum pot agenții patogeni oportuniști să provoace infecții? 14-4

Etiologia bolilor infecțioase

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

14-5 Enumerați postulatele lui Koch.

Unele boli - cum ar fi poliomielita, boala Lyme și tuberculoza - au o etiologie binecunoscută. Unii au o etiologie care nu este pe deplin înțeleasă, de exemplu, relația dintre anumiți viruși și cancer. Pentru alții, cum ar fi boala Alzheimer, etiologia este necunoscută. Desigur, nu toate bolile sunt cauzate de microorganisme. De exemplu, boala hemofilia este o boală moștenită (genetică); osteoartrita și ciroza sunt considerate boli degenerative. Există alte câteva categorii de boli, dar aici vom discuta doar despre bolile infecțioase, cele cauzate de microorganisme. Pentru a vedea cum microbiologii determină etiologia unei boli infecțioase, vom discuta mai detaliat munca lui Robert Koch, care a fost introdusă în Capitolul 1 (pagina 11).

Postulatele lui Koch

În prezentarea istorică a microbiologiei prezentată în capitolul 1, am discutat pe scurt postulatele celebre ale lui Koch. Amintiți-vă că Koch a fost un medic german care a jucat un rol major în stabilirea faptului că microorganismele cauzează boli specifice. În 1877, a publicat câteva lucrări timpurii despre antrax, o boală a vitelor care poate apărea și la oameni. Koch a demonstrat că anumite bacterii, cunoscute astăzi ca Bacillus anthracis, au fost întotdeauna prezente în sângele animalelor care au avut boala și nu au fost prezente la animalele sănătoase. El știa că simpla prezență a bacteriilor nu dovedea că acestea au provocat boala; bacteriile ar fi putut fi acolo ca urmare a bolii. Astfel, a experimentat mai departe.

A luat o probă de sânge de la un animal bolnav și a injectat-o într-un animal sănătos. Al doilea animal a dezvoltat aceeași boală și a murit. A repetat aceasta procedura de multe ori, mereu cu aceleasi rezultate. (Un criteriu cheie în validitatea oricărei dovezi științifice este că rezultatele experimentale să fie repetabile.) Koch a cultivat, de asemenea, microorganismul în fluide din afara corpului animalului și a demonstrat că bacteria ar provoca antrax chiar și după multe transferuri de cultură.

Koch a arătat că o anumită boală infecțioasă (antraxul) este cauzată de un microorganism specific (B. anthracis) care poate fi izolat și cultivat pe medii artificiale. Mai târziu a folosit aceleași metode pentru a arăta că bacteria Mycobacterium tuberculosis este agentul cauzal al tuberculozei.

Cercetarea lui Koch oferă un cadru pentru studiul etiologiei oricărei boli infecțioase. Astăzi, ne referim la cerințele experimentale ale lui Koch drept postulate ale lui Koch (Figura 14.3). Acestea sunt rezumate după cum urmează:

Același agent patogen trebuie să fie prezent în fiecare caz de boală.

Agentul patogen trebuie izolat de gazda bolnavă și crescut în cultură pură.

Agentul patogen din cultura pură trebuie să provoace boala atunci când este inoculat la un animal de laborator sănătos, susceptibil.

Agentul patogen trebuie să fie izolat de animalul inoculat și trebuie demonstrat că este organismul original.

Excepţii de la postulatele lui Koch

Deși postulatele lui Koch sunt utile în determinarea agentului cauzal al majorității bolilor bacteriene, există câteva excepţii. De exemplu, unii microbi au cerinţe unice de cultură. Se știe că bacteria Treponema pallidum provoacă sifilis, dar tulpini virulente nu au fost niciodată cultivate pe medii artificiale. Agentul cauzal al leprei, Mycobacterium leprae, nu a fost niciodată cultivat pe medii artificiale. Mai mult, mulţi agenţi patogeni rickettsial și virali nu pot fi cultivaţi pe medii artificiale, deoarece se înmulţesc numai în interiorul celulelor.

Descoperirea microorganismelor care nu pot crește pe medii artificiale a necesitat unele modificări ale postulatelor lui Koch și utilizarea unor metode alternative de cultivare și depistare a anumitor microbi. De exemplu, atunci când cercetătorii care căutau cauza microbiană a legionelozei (boala legionarilor) nu au reușit să izoleze microbul direct de la o victimă, au făcut pasul alternativ de a inocula ţesutul pulmonar al victimei în cobai. Acești cobai au dezvoltat pneumonia bolii - simptome Jke, în timp ce cobaii inoculaţi cu ţesut de la o persoană neafectată nu au făcut-o. Apoi probe de ţesut de la cobai bolnavi au fost cultivate în saci de gălbenuș de embrioni de pui, o metodă (vezi Figura 13.7, pagina 379) care dezvăluie creșterea microbilor extrem de mici. După ce embrionii au fost incubaţi, microscopia electronică a evidenţiat bacterii în formă de tijă în embrionii de pui. În cele din urmă, tehnicile imunologice moderne (discutate în capitolul 18) au fost folosite pentru a arăta că bacteriile din embrionii de pui au fost aceleași bacterii ca cele de la cobai și la oamenii afectaţi.

Postulatele lui Koch: înţelegerea bolii

@ Microorganismele sunt izolate de la un animal bolnav sau mort.

■ ? Microorganismele sunt crescute în cultură pură.

Q Microorganismele sunt injectate într-un animal de laborator sănătos.

CONCEPTE-CHEIE

Conform postulatelor lui Koch, o anumită boală infecţioasă este cauzată de un anumit microb.

Postulatele lui Koch ajută la determinarea etiologiei bolii, primul pas în tratament și prevenire.

j Microbiologii folosesc acești pași pentru a identifica

I cauzele bolilor emergente.

animal de laborator.

Microorganismul de la gazda bolnavă a provocat aceeași boală într-o gazdă de laborator

j Se identifică microorganismele.

@ Microorganismele sunt izolate de acest animal și crescute în cultură pură.

Într-o serie de situații, o gazdă umană prezintă anumite semne și simptome care sunt asociate doar cu un anumit agent patogen și boala acestuia. De exemplu, agenții patogeni responsabili de difterie și tetanos provoacă semne și simptome distinctive pe care niciun alt microb nu le poate produce. Ele sunt fără echivoc singurele organisme care produc bolile lor respective. Dar unele boli infecțioase nu sunt la fel de clare și oferă o altă excepție de la postulatele lui Koch. De exemplu, nefrita (inflamația rinichilor) poate implica oricare dintre mai mulți agenți patogeni diferiți, toți provocând aceleași semne și simptome. Astfel, este adesea dificil să știi care microorganism anume cauzează o boală. Alte boli infecțioase care uneori au etiologii prost definite sunt pneumonia, meningita și peritonita (inflamația peritoneului, membrana care căptușește abdomenul și acoperă organele din interiorul lor).

Încă o altă excepție de la postulatele lui Koch rezultă, deoarece unii agenți patogeni pot provoca mai multe boli. Mycobacterium tuberculosis, de exemplu, este implicat în boli ale plămânilor, pielii, oaselor și organelor interne. Streptococcus pyogenes provoacă dureri în gât, scarlatina, infecții ale pielii (cum ar fi erizipelul) și osteomielita (inflamația oaselor), printre alte boli. Atunci când semnele și simptomele clinice sunt utilizate împreună cu metodele de laborator, aceste infecții pot fi de obicei diferențiate de infecțiile acelorași organe de către alți agenți patogeni.

Considerațiile etice pot impune și o excepție de la postulatele lui Koch. De exemplu, unii agenți care provoacă boli la oameni nu au o altă gazdă cunoscută. Un exemplu este virusul imunodeficienței umane (HIV), cauza SIDA. Aceasta pune întrebarea etică dacă oamenii pot fi inoculați în mod intenționat cu agenți infecțioși. În 1721, regele George I le-a spus mai multor prizonieri condamnați că pot fi inoculați cu variolă pentru a testa un vaccin împotriva variolei (vezi capitolul 18). Le-a promis libertatea dacă vor trăi. Experimente umane cu netratabile

bolile nu sunt acceptabile astăzi. Uneori apare o inoculare accidentală. Un transplant de măduvă osoasă roșie contaminată a satisfăcut al treilea postulat al lui Koch de a demonstra că un virus herpes provoacă cancer (vezi pagina 406).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Explicați câteva excepții de la postulatele lui Koch. 14-5

Clasificarea bolilor infecțioase

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

14-6 Diferențierea unei boli transmisibile de o boală netransmisibilă.

14-7 Clasificați bolile în funcție de frecvența de apariție.

14-8 Clasificați bolile în funcție de gravitate.

14-9 Definiți imunitatea de turmă.

Fiecare boală care afectează organismul modifică structurile și funcțiile corpului în anumite moduri, iar aceste modificări sunt de obicei indicate de mai multe tipuri de dovezi. De exemplu, pacientul poate prezenta anumite simptome sau modificări ale funcției corpului, cum ar fi durerea și starea de rău (un sentiment vag de disconfort corporal). Aceste schimbări subiective nu sunt evidente pentru un observator. De asemenea, pacientul poate prezenta semne, care sunt modificări obiective pe care medicul le poate observa și măsura. Semnele evaluate frecvent includ leziuni (modificări produse în țesuturi de boală), umflături, febră și paralizie. Un grup specific de simptome sau semne poate însoți întotdeauna o anumită boală; un astfel de grup se numește sindrom. Diagnosticul unei boli se face prin evaluarea semnelor și simptomelor, împreună cu rezultatele analizelor de laborator.

Bolile sunt adesea clasificate în funcție de modul în care se comportă în cadrul unei gazde și într-o anumită populație. Orice boală care se răspândește de la o gazdă la alta, direct sau indirect, este considerată o boală transmisibilă. Varicela, rujeola, herpesul genital, febra tifoidă și tuberculoza sunt exemple. Varicela și rujeola sunt, de asemenea, exemple de boli contagioase, adică boli care se răspândesc ușor de la o persoană la alta. O boală netransmisibilă nu se transmite de la o gazdă la alta. Aceste boli sunt cauzate de microorganisme care locuiesc în mod normal în organism și produc doar ocazional boli sau de microorganisme care locuiesc în afara organismului și produc boli numai atunci când sunt introduse în organism. Un exemplu este tetanosul: Clostridium tetani produce boală numai atunci când este introdus în organism prin abraziuni sau răni.

Apariția unei boli

b înțelegem întreaga amploare a unei boli, ar trebui să știm ceva despre apariția ei. Incidența unei boli este numărul de persoane dintr-o populație care dezvoltă o boală într-o anumită perioadă de timp. Este un indicator al răspândirii bolii. Prevalența unei boli este numărul de persoane dintr-o populație care dezvoltă o boală la un moment dat, indiferent de când a apărut prima dată. Prevalența ia în considerare atât cazurile vechi, cât și cele noi. Este un indicator al cât de grav și cât de mult afectează o boală o populație. De exemplu, incidența SIDA în Statele Unite în 2007 a fost de 56.300, în timp ce prevalența în același an a fost estimată la aproximativ 1.185.000. Cunoașterea incidenței și prevalenței unei boli în diferite populații de exemplu, în populații care reprezintă diferite regiuni geografice sau

diferite grupuri etnice) permite oamenilor de știință să estimeze intervalul de apariție a bolii și tendința acesteia de a afecta unele grupuri de oameni mai mult decât altele.

Frecvența de apariție este un alt criteriu care este utilizat în clasificarea bolilor. Dacă o anumită boală apare doar ocazional, se numește boală sporadică; febra tifoidă în Statele Unite este o astfel de boală. O boală prezentă constant într-o populație se numește boală endemică; un exemplu de astfel de boală este răceala comună. Dacă multe persoane dintr-o anumită zonă dobândesc o anumită boală într-o perioadă relativ scurtă, aceasta se numește boală epidemică; gripa este un exemplu de boală care atinge adesea statutul de epidemie. Figura 14.4 prezintă epidemia

incidența SIDA în Statele Unite. Unele autorități consideră că gonoreea și anumite alte infecții cu transmitere sexuală sunt și în acest moment epidemice (vezi Figura 26.5, pagina 755). O boală epidemică care apare în întreaga lume se numește boală pandemică. Ne confruntăm cu pandemii de gripă din când în când. SIDA este un alt exemplu de boală pandemică.

Severitatea sau durata unei boli

Un alt mod util de a defini domeniul de aplicare al unei boli este în ceea ce privește severitatea sau durata acesteia. O boala acuta este cea care dezvolta ■ipii: - . • - ast doar o scurtă perioadă de timp; un bun exemplu este gripa. O boală cronică se dezvoltă mai lent, iar reacțiile organismului pot fi mai puțin severe, dar este posibil ca boala să continue sau să reapară sau pe perioade lungi. Mononucleoza infecțioasă, tuberculoza și hepatita B se încadrează în această categorie. O boală care este intermediară între acută și cronică este descrisă ca o boală subacută; un exemplu este panencefalita sclerozantă subacută, o boală rară a creierului caracterizată prin diminuarea funcției intelectuale și pierderea funcției nervoase. O boală latentă este una în care agentul cauzal rămâne inactiv pentru un timp, dar apoi devine activ pentru a produce simptome ale bolii; un exemplu este zona zoster, una dintre bolile cauzate de virusul varicelei.

Rata cu care se răspândește o boală sau o epidemie și numărul de indivizi implicați sunt determinate parțial de imunitatea populației. Vaccinarea poate oferi o protecție de lungă durată și uneori pe tot parcursul vieții unei persoane împotriva anumitor boli. Persoanele care sunt imune la o boală infecțioasă nu vor fi purtători, reducând astfel apariția bolii. Indivizii imuni acționează ca o barieră în calea răspândirii agenților infecțioși. Chiar dacă o boală foarte transmisibilă poate provoca o epidemie, multe persoane neimune vor fi protejate din cauza improbabilității de a intra în contact cu o persoană infectată. Un mare avantaj al vaccinării este că suficienți indivizi dintr-o populație vor fi protejați de o boală pentru a preveni răspândirea ei rapidă la cei din populație care nu sunt vaccinați. Atunci când într-o comunitate sunt prezenți mulți oameni imuni, există imunitate de turmă.

Gradul de implicare a gazdei

De asemenea, infecțiile pot fi clasificate în funcție de măsura în care este afectat corpul gazdei. O infecție locală este una în care microorganismele invadatoare sunt limitate la o

zonă relativ mică a corpului. Câteva exemple de infecții locale sunt furuncule și abcese. Într-o infecție sistemică (generalizată), microorganismele sau produsele lor sunt răspândite în tot corpul prin sânge sau limfă. Rujeola este un exemplu de infecție sistemică. Foarte des, agenții unei infecții locale intră într-un vas de sânge sau limfatic și se răspândesc în alte părți specifice ale corpului, unde sunt limitați în anumite zone ale corpului. „În starea lui se numește infecție focală. Infecțiile focale pot apărea din infecții în zone precum dinții, amigdalele sau sinusurile.

Sepsisul este o afecțiune inflamatorie toxică7 care rezultă din răspândirea microbilor, în special a bacteriilor sau a toxinelor acestora, dintr-un focar de infecție. Septicemia, numită și otrăvirea sângelui, este o infecție sistemică care decurge din multiplicarea agenților patogeni în sânge. Septicemia este un exemplu comun de sepsis. Prezența bacteriilor în sânge este cunoscută sub numele de bacteriemie, oxemia se referă la prezența toxinelor în sânge (cum se întâmplă în tetanos), iar viremia se referă la prezența virusurilor în sânge.

Starea rezistenței gazdei determină, de asemenea, amploarea infecțiilor. O infecție primară este o infecție acută care provoacă starea inițială. O infecție secundară este una cauzată de un agent patogen oportunist după ce infecția primară a slăbit apărarea organismului. Infecțiile secundare ale pielii și ale tractului respirator sunt frecvente și uneori sunt mai periculoase decât infecțiile primare. Pneumonia cu Pneumocystis ca o consecință a SIDA este un exemplu de infecție secundară; bronhopneumonia streptococică după gripă este un exemplu de infecție secundară care este mai gravă decât 1 infecție primară ae. O infecție subclinică (inaparentă) este una care nu provoacă nicio boală vizibilă. Virusul poliomielitei și virusul hepatitei A, de exemplu, pot fi transportați de persoane care nu dezvoltă niciodată boala.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Clostridium perfringens (pagina 652) provoacă o boală transmisibilă? 14-6

Distingeți incidența de prevalența unei boli. 14-7 Enumerați două exemple de boli acute și cronice. 14-8 Cum se dezvoltă imunitatea turmei? 14-9

Tipare de boli

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

14-i - Identificați patru factori predispozanți pentru boală.

14-11 Puneți următoarele în ordinea potrivită, în funcție de tiparul bolii: perioada de declin, perioada de convalescență, perioada de boală, perioada prodromală, perioada de incubație.

O secvență definită de evenimente are loc de obicei în timpul infecției și bolii. După cum veți afla în scurt timp, pentru ca o boală infecțioasă să apară, trebuie să existe un rezervor de infecție ca sursă de agenți patogeni. Apoi, agentul patogen trebuie transmis unei gazde susceptibile prin contact direct, prin contact indirect sau prin vectori. Transmiterea este

urmată de invazie, în care microorganismul intră în gazdă și se înmulțește. În urma invaziei, microorganismul rănește gazda printr-un proces numit patogeneză (discutat în continuare în capitolul următor). Amploarea leziunii depinde de gradul în care celulele gazdă sunt afectate, fie direct, fie de către toxine. În ciuda efectelor tuturor acestor factori, apariția bolii depinde în cele din urmă de rezistența gazdei la activitățile agentului patogen.

Figura 14.5 Stadiile unei boli.

se poate transmite o boala?

Factori predispozanți

Anumiți factori predispozanți afectează și apariția bolii. Un factor predispozant face organismul mai susceptibil la o boală și poate modifica cursul bolii. Sexul este uneori un factor predispozant; de exemplu, femeile au o incidență mai mare a infecțiilor tractului urinar decât bărbații, în timp ce bărbații au rate mai mari de pneumonie și meningită. Alte aspecte ale fondului genetic pot juca, de asemenea, un rol. De exemplu, siclemia este o formă severă de anemie care pune viața în pericol, care apare atunci când genele bolii sunt moștenite de la ambii părinți. Persoanele care poartă o singură genă a celulei falciforme au o afecțiune numită trăsătură de celule falciforme și sunt normali dacă nu sunt testate în mod special. Cu toate acestea, ele sunt relativ rezistente la cea mai gravă formă de malarie. Potențialul ca indivizii dintr-o populație să moștenească o boală care pune viața în pericol este mai mult decât contrabalansat de protecția împotriva malariei printre purtătorii genei pentru trăsătura celulelor falciforme. Desigur, în țările în care malaria nu este prezentă, trăsătura celulelor falciforme este o condiție complet negativă.

Clima și vremea par să aibă un anumit efect asupra incidenței bolilor infecțioase. În regiunile temperate, incidența bolilor respiratorii crește în timpul iernii. Această creștere poate fi legată de faptul că, atunci când oamenii stau în casă, contactul mai strâns unul cu celălalt facilitează răspândirea agenților patogeni respiratori.

Alți factori predispozanți includ alimentația inadecvată, oboseala, vârsta, mediul, obiceiurile, stilul de viață, ocupația, bolile preexistente, chimioterapia și tulburările emoționale. Este adesea dificil să știm importanța relativă exactă a diferiților factori predispozanți.

Dezvoltarea bolii

Odată ce un microorganism depășește apărarea gazdei, dezvoltarea bolii urmează o anumită secvență care tinde să fie similară indiferent dacă boala este acută sau cronică (Figura 14.5).

Perioadă incubație

Perioada de incubație este intervalul dintre infecția inițială și prima apariție a oricăror semne sau simptome. În unele boli, perioada de incubație este întotdeauna aceeași; în altele, este destul de variabilă. Timpul de incubare depinde de microorganismul specific implicat, de virulența acestuia (gradul de patogenitate), de numărul de microorganisme infectante și de rezistența gazdei. (A se vedea Tabelul 15.1, pagina 431, pentru perioadele de incubație a unui număr de boli microbiene.)

Perioada prodromală

Perioada prodromală este o perioadă relativ scurtă care urmează perioadei de incubație în unele boli. Perioada prodromală se caracterizează prin simptome precoce, ușoare ale bolii, cum ar fi dureri generale și stare de rău. ,

Perioada de boală

În timpul perioadei de boală, boala este cea mai gravă. Persoana prezintă semne și simptome evidente de boală, cum ar fi febră, frisoane, dureri musculare (mialgie), sensibilitate la lumină (fotofobie), dureri în gât (faringită), mărire a ganglionilor limfatici (limfadenopatie) și tulburări gastro-intestinale. În timpul perioadei de boală, numărul de globule albe poate crește sau scădea. În general, răspunsul imun al pacientului și alte mecanisme de apărare depășesc agentul patogen și perioada de boală se termină. Dacă boala nu este depășită cu succes (sau tratată cu succes), pacientul moare în această perioadă.

Perioada de declin

În perioada de declin, semnele și simptomele dispar. Febra scade, iar senzația de rău se diminuează. În această fază, care poate dura de la mai puțin de 24 de ore până la câteva ori, pacientul este vulnerabil la infecții secundare.

Perioada de convalescență

În perioada de convalescență, persoana își recapătă puterea, iar corpul revine la starea sa predispusă. Recuperarea a avut loc.

Știm că în timpul perioadei de boală, oamenii pot servi drept rezervoare de boală și pot răspândi cu ușurință infecțiile altor persoane. Cu toate acestea, ar trebui să știți că oamenii pot răspândi infecția și în timpul incubației și al convalescenței. Acest lucru este valabil mai ales pentru boli precum febra tifoidă și holera, în care persoana convalescentă poartă microorganismul patogen timp de luni sau chiar ani.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

P*' Ce este un factor predispozant? 14-10

Perioada de incutjati pentru o raceala este de 3 zile, iar perioada de boala este de obicei de 5 zile. Dacă persoana de lângă tine are o răceală, când vei ști dacă ai contractat-o? 14-11

a răspândit infecția

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

14-12 Definiți rezervorul de infecție.

4 Comparați rezervoarele umane, animale și nevii și dați câte un exemplu pentru fiecare.

4 14 Explicați trei metode de transmitere a bolii.

Acum că aveți o înțelegere a microbiotei normale, (tiologia bolilor infecțioase și tipurile de boli infecțioase, vom examina sursele agenților patogeni și modul în care se transmit bolile.

Rezervoare de infecție

Pentru ca o boală să se perpetueze trebuie să existe o sursă continuă a organismelor bolii. Această sursă poate fi fie un organism viu, fie un obiect neînsuflețit care oferă unui agent patogen condiții adecvate de supraviețuire și multiplicare și o oportunitate de transmitere. O astfel de sursă se numește rezervor de infecție. Aceste rezervoare pot fi umane, animale sau nevii.

Rezervoare umane

Principalul rezervor viu al bolilor umane este corpul uman însuși. Mulți oameni adăpostesc agenți patogeni și îi transmit direct sau indirect altora. Persoanele cu semne și simptome ale unei boli pot transmite boala; în plus, unii oameni pot adăposti agenți patogeni și îi pot transmite altora fără a prezenta semne de boală. Acești oameni, numiți purtători, sunt rezervoare vii importante de infecție. Unii purtători au infecții inaparente pentru care nu sunt prezentate vreodată semne sau simptome. Alte persoane, cum ar fi cele cu boli latente, poartă o boală în fazele ei lipsite de simptome – în perioada de incubație (înainte de apariția simptomelor) sau în perioada de convalescență (recuperare). Typhoid Mary este un exemplu de purtător (vezi pagina 721). Purtătorii umani joacă un rol important în răspândirea unor boli precum SIDA, difteria, febra tifoidă, hepatita, gonoreea, dizenteria amibiană și infecțiile streptococice.

Rezervoare de animale

Atât animalele sălbatice, cât și cele domestice sunt rezervoare vii de microorganisme care pot provoca boli umane. Bolile care apar în principal la animalele sălbatice și domestice și care pot fi transmise la om se numesc zoonoze (zo-o-no'sez) (singular: zoonoză). Rabia (găsită la lilieci, scocuri, vulpi, câini și coioți) și boala Lyme (găsită la șoarecii de câmp) sunt exemple de zoonoze. Alte zoonoze reprezentative sunt prezentate în Tabelul 14.2.

Sunt cunoscute aproximativ 150 de zoonoze. Transmiterea zoonozelor la om poate avea loc pe una dintre multele căi: prin contact direct cu animalele infectate; prin contact direct cu deșeurile domestice de animale de companie (cum ar fi curățarea unei cuști de gunoi sau a

unei cuști pentru păsări); prin contaminarea alimentelor și apei; prin aer din piei contaminate, blană sau piei; prin consumul de produse animale infectate; sau prin insecte vectori (insecte care transmit agenți patogeni).

Rezervoare nevii

Cele două rezervoare majore nevii ale bolilor infecțioase sunt solul și apa. Solul adăpostește agenți patogeni precum ciupercile, care provoacă micoze precum pecingine și infecții sistemice; Clostridium botulinum, bacteria care provoacă botulismul; și C. tetani, bacteria care provoacă tetanos. Deoarece ambele specii de clostridii fac parte din microbiota intestinală normală a cailor și bovinelor, bacteriile se găsesc în special în sol unde fecalele animalelor sunt folosite ca îngrășământ.

Apa care a fost contaminată cu fecalele oamenilor și ale altor animale este un rezervor pentru mai mulți agenți patogeni, în special cei responsabili de boli gastrointestinale. Acestea includ Vibrio cholerae; care provoacă holera și Salmonella typhi, care provoacă febră tifoidă. Alte rezervoare nevii includ alimente care sunt preparate sau depozitate necorespunzător. Ele pot fi surse de boli precum trichineloza și salmoneloza.

Transmiterea bolii

agenții cauzali ai bolii se pot transmite din res- '■ ■ ' '■ r! t'f ! ion către o gazdă susceptibilă prin trei căi principale: contact, vehicule și vectori.

Contact Transmission

Transmiterea prin contact este răspândirea unui agent al bolii prin contact direct, contact indirect sau transmitere prin picături. Transmiterea prin contact direct, cunoscută și ca transmisie de la persoană la persoană, este transmiterea directă a unui agent prin contact fizic între sursa acestuia și o gazdă susceptibilă; nu este implicat nici un obiect intermediar (Figura 14.6a). Cele mai comune forme de transmitere prin contact direct sunt atingerea, sărutul și actul sexual. Printre bolile care se pot transmite prin tact direct 3Oi se numără bolile virale ale tractului respirator (răceala comună și gripa), infecțiile stafilococice, hepatita A, rujeola, scarlatina și infecțiile cu transmitere sexuală (sifilis, gonoree și herpes genital). Contactul direct este, de asemenea, o modalitate de a răspândi SIDA și mononucleoza infecțioasă. Pentru a se proteja împotriva transmiterii de la persoană la persoană, lucrătorii din domeniul sănătății folosesc mănuși și alte măsuri de protecție (Figura 14.6b). Potențialii agenți patogeni se pot transmite și prin contact direct de la animale (sau produse de origine animală) la oameni. Exemple sunt agenții patogeni care cauzează rabia și antraxul.

** Transmiterea prin contact direct are loc atunci când agentul bolii este transmis de la rezervorul său la o gazdă susceptibilă prin intermediul unui obiect neviu. Termenul general pentru orice obiect neviu implicat în răspândirea unei infecții este fomite. Exemple de fomite sunt șervețele, batiste, prosoape, lenjerie de pat, scutece,**

pahare de băut, ustensile de mâncare, jucării, bani și termometre (Figura 14.6c). Seringile contaminate servesc ca fomite în transmiterea SIDA și a hepatitei B. Alte fomite pot transmite boli precum tetanosul.

Transmiterea picăturilor este un al treilea tip de transmisie prin contact în care microbii sunt răspândiți în nucleele picăturilor (picături de mucus)

care parcurg doar distante scurte (Figura 14.6d). Aceste picături sunt evacuate în aer prin tuse, strănut, râs sau vorbire și se deplasează la mai puțin de 1 metru de la rezervor până la gazdă. Un strănut poate produce 20.000 de picături. Agenții de boală care parcurg distanțe atât de scurte nu sunt considerați transportați în aer (transmiterea prin aer este discutată pe scurt). Exemple de boli răspândite prin transmiterea picăturilor sunt gripa, pneumonia și tusea convulsivă.

Transmisia vehiculului

Transmiterea /ehicul este transmiterea agenților bolii printr-un mediu, cum ar fi apa, alimentele sau aerul (Figura 14.7). Alte medii includ sânge și alte fluide corporale, medicamente și fluide intravenoase. Un focar de infecții cu Salmonella cauzat de transmiterea vehiculului este descris în caseta din Capitolul 25 (pagina 721). Aici vom discuta despre apa, alimentele și aerul ca vehicule de transmisie.

În transmiterea prin apă, agenții patogeni sunt de obicei răspândiți prin apă contaminată cu ape uzate netratate sau prost tratate. Bolile transmise pe această cale includ holera, shigeloza transmisă de apă și leptospiroza. În transmiterea alimentară, agenții patogeni se transmit în general prin alimente care sunt incomplet gătite, prost refrigerate sau preparate în condiții insalubre. Agenții patogeni de origine alimentară provoacă boli precum toxiinfecțiile alimentare și infestarea cu tenii. . .

Transmiterea prin aer se referă la răspândirea agenților de infecție prin nuclee de picături din praf care se deplasează la mai mult de 1 metru de la rezervor la gazdă. De exemplu, microbii sunt răspândiți prin picături, care pot fi evacuate într-un spray fin din gură și nas în timpul tusei și strănutului (vezi Figura 14.6d). Aceste picături sunt suficient de mici pentru a rămâne în aer pentru perioade prelungite. Virusul care provoacă rujeola și bacteria care provoacă tuberculoza se pot transmite prin picături în aer. Particulele de praf pot adăposti diferiți agenți patogeni. Stafilococii și streptococii pot supraviețui pe praf și pot fi transmise pe calea aerului. Sporii produși de anumite ciuperci se transmit și pe calea aerului și pot provoca boli precum histoplasmoza, coccidioidomicoza și blastomicoza (vezi capitolul 24).

Vectori

. >rtropodele sunt cel mai important grup de vectori ai bolii — animalele care transportă agenți patogeni de la o gazdă la alta, fInsectele și alți vectori de artropode sunt discutate în

Figura 14.8 Transmisie mecanică.

Cum diferă transmisia mecanică și transmisia biologică prin vectori?

Capitolul 12, pagina 363.) Vectorii artropode transmit boala prin două metode generale. Transmiterea mecanică este transportul pasiv al agenților patogeni pe picioarele insectei sau pe alte părți ale corpului (Figura 14.8). Dacă insecta intră în contact cu hrana gazdei, agenții patogeni pot fi transferați în hrană și ulterior înghițiți de gazdă. Muștele de casă, de exemplu, pot transfera agenții patogeni ai febrei tifoide și a dizenteriei bacilare (shigeloza) din fecalele persoanelor infectate la alimente.

Transmiterea biologică este un proces activ și este mai complex. Artropodul mușcă o persoană sau un animal infectat și ingeră o parte din sângele infectat (vezi Figura 12.30, pagina 363).

Agenții patogeni se reproduc apoi în vector, iar creșterea numărului de agenți patogeni crește posibilitatea ca aceștia să fie transmisi la o altă gazdă. Unii paraziți se reproduc în intestinul artropodului; acestea pot fi trecute cu fecale. Dacă artropodul își face nevoile sau vărsă în timp ce mușcă o gazdă potențială, parazitul poate intra în rană. Alți paraziți se reproduc în intestinul vectorului și migrează spre glanda salivară; acestea sunt direct injectate într-o mușcătură. Unii paraziți protozoari și helmintici folosesc vectorul ca gazdă pentru o etapă de dezvoltare a ciclului lor de viață.

Tabelul 14.3 enumeră câțiva vectori artropode importanți și bolile pe care le transmit.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce sunt purtătorii rezervoare importante de infecție? 14-12

/X Cum se transmit zoonozele la oameni? 14-13

/X Dați un exemplu de transmisie prin contact, transmisie vehicul, transmisie mecanică și transmisie biologică. 14-14

Infecții nosocomiale (dobândite în spital).

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

14-15 Definiți infecțiile nosocomiale și explicați importanța acestora.

14-16 Definiți gazda compromisă.

14-17 Enumerați câteva metode de transmitere a bolii în spitale.

14-18 Explicați cum pot fi prevenite infecțiile nosocomiale.

O infecție nosocomială (nds-6-kd'me-al) nu prezintă nicio dovadă că este prezentă sau în incubație la momentul internării

la un spital; se dobândeşte ca urmare a unei spitalizări. („Cuvântul nosocomi.il este derivat din cuvântul grecesc pentru spital; termenul include, de asemenea, infecțiile dobândite în casele de bătrâni și alte instituții de îngrijire a sănătății.)

În ultimii ani, termenul de infecție asociată îngrijirii sănătății (1IAI) a fost introdus pentru a include infecțiile dobândite în alte instituții decât doar spitale. „Aceste includ centre chirurgicale de aceeași zi, clinici de îngrijire medicală ambulatorie, case de bătrâni, facilități de reabilitare și medii de îngrijire medicală la domiciliu.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) estimează că 5-15% din toți pacienții din spitale dobândesc un anumit tip de infecție nosocomială. „Lucrarea pionierilor în tehnici aseptice precum Lister și Semmelweis (Capitolul 1, paginile 9-11) a scăzut considerabil rata infecțiilor nosocomiale. Cu toate acestea, în ciuda progreselor moderne în tehnicile de sterilizare și materialele de unică folosință, rata infecțiilor nosocomiale a crescut cu 36% în ultimii 20 de ani. În Statele Unite, aproximativ 2 milioane de persoane pe an contractează infecții nosocomiale și aproape 20.000 mor ca urmare. Infecțiile nosocomiale reprezintă a opta cauză de deces în Statele Unite (primele trei sunt bolile de inimă, cancerul și accidentul vascular cerebral).

Infecţiile nosocomiale rezultă din interacţiunea unor sev- fa», tori; j) microorganisme din mediul spitalicesc,

starea compromisă (sau slăbită) a gazdei și

lanțul de transmitere în spital. Figura 14.9 ilustrează că prezența oricăruia dintre acești factori nu este în general suficientă pentru a provoca infecția; este interacțiunea tuturor celor trei factori care prezintă un risc semnificativ de infecție nosocomială.

Microorganismele din spital

Deși se depun toate eforturile pentru a ucide sau a verifica creșterea microorganismelor în spital, mediul spitalicesc este un rezervor major pentru o varietate de agenți patogeni. Un motiv este că anumite microbiote normale ale corpului uman sunt oportuniste și prezintă un pericol deosebit de puternic pentru pacienții din spital. De fapt, majoritatea microbilor care provoacă infecții nosocomiale nu provoacă boli la oamenii sănătoși, ci sunt patogeni doar pentru indivizii a căror apărare a fost slăbită de boală sau terapie (vezi casetele de la paginile 198 și 423).

În anii 1940 și 1950, majoritatea infecțiilor nosocomiale au fost cauzate de microbi gram-pozitivi. La un moment dat, Staphydcoccus aureus gram-pozitiv a fost cauza principală a infecțiilor nosocomiale. În anii 1970, baghetele gram-negative, cum ar fi E. coli și Pseudomonas aeruginosa, erau cele mai frecvente cauze ale infecțiilor nosocomiale. Apoi, în anii 1980, bacteriile gram-pozitive rezistente la antibiotice, Staphylococcus aureus, stafilococii coagulazo negativi (vezi pagina 434) și Enterococcus spp., au apărut ca agenți patogeni nosocomiali. Până în anii 1990, aceste bacterii gram-pozitive reprezentau 34% din infecțiile nosocomiale, iar patru agenți patogeni gram-negativi reprezentau 32%. În anii

2000, rezistența la antibiotice în infecțiile nosocomiale este o preocupare majoră. Principalele microorganisme implicate în infecțiile nosocomiale sunt rezumate în Tabelul 14.4.

Figura 14.9 Infecții nosocomiale.

Caz clinic

Jamil își sună medicul pentru a discuta despre simptomele lui și își face o programare pentru după-amiaza aceea. nevasta lui. Charlene, îl conduce pe Jamil la întâlnire; nu este sigur că poate ajunge atât de departe fără să se oprească. Inițial, medicul lui Jamil crede că are gastroenterită norovirală, dar simptomele au durat prea mult timp. Ea comandă ca o probă de scaun să fie trimisă la laboratorul local pentru cultură. Rezultatele revin pozitive pentru C. difficile.

Unde ar fi putut Jamil să fi contractat C. difficile?

415

Pe lângă faptul că sunt oportuniste, unele microorganisme din spital devin rezistente la medicamentele antimicrobiene, care sunt utilizate în mod obișnuit acolo. De exemplu, P. aeruginosa și alte astfel de bacterii gram-negative tind să fie dificil de controlat cu antibiotice din cauza factorilor lor R, care poartă gene care determină rezistența la antibiotice (vezi Capitolul 8, pagina 235). Pe măsură ce factorii R se recombină, se produc factori de rezistență noi și multipli. „Aceste tulpini devin parte din microbiota pacienților și a personalului spitalului și devin progresiv mai rezistente la terapia cu antibiotice. În acest fel, oamenii devin parte din rezervorul (și lanțul de transmitere) pentru tulpinile bacteriene rezistente la antibiotice. De obicei, dacă rezistența gazdelor este mare, noile tulpini nu reprezintă o mare problemă. Cu toate acestea, dacă boala, intervenția chirurgicală sau trauma au slăbit apărarea gazdei, infecțiile secundare pot fi dificil de tratat.

Gazdă compromisă

O gazdă compromisă este una a cărei rezistență la infecție este afectată de boală, terapie sau arsuri. Două condiții principale pot compromite gazda: pielea sau membranele mucoase rupte și un sistem imunitar suprimat.

Atâta timp cât pielea și membranele mucoase rămân intacte, acestea oferă bariere fizice formidabile împotriva majorității agenților patogeni. Arsurile, rănile chirurgicale, traumatismele (cum ar fi răni accidentale), injecțiile, procedurile de diagnostic invazive,

ventilatoarele, terapia intravenoasă și cateterele urinare (utilizate pentru drenarea urinei) pot sparge prima linie de apărare și pot face o persoană mai susceptibilă la boli în spitale. Pacienții cu arsuri sunt deosebit de susceptibili la infecții nosocomiale, deoarece pielea lor nu mai este o barieră eficientă pentru microorganisme.

Riscul de infecție este, de asemenea, legat de alte proceduri invazive, cum ar fi administrarea anesteziei, care poate modifica respirația și poate contribui la pneumonie, și traheotomia, în care se face o incizie în trahee pentru a ajuta respirația. Pacienții care necesită proceduri invazive au de obicei o boală de bază gravă, care crește și mai mult susceptibilitatea la infecții. Dispozitivele invazive oferă o cale de intrare în organism a microorganismelor din mediu; de asemenea, ajută la transferul microbilor dintr-o parte a corpului în alta. Agenții patogeni pot prolifera și pe dispozitivele în sine (vezi Figura 1.8 la pagina 18).

La persoanele sănătoase, celulele albe din sânge numite celule T (limfocite T) oferă rezistență la boli prin uciderea directă a agenților patogeni, mobilizând fagocitele și alte limfocite și secretând substanțe chimice care ucid agenții patogeni. Celulele albe din sânge numite celule B (limfocite B), care se dezvoltă în celule producătoare de anticorpi, protejează, de asemenea, împotriva infecției. Anticorpii oferă imunitate prin acțiuni precum neutralizarea toxinelor, inhibarea atașării unui agent patogen la celulele gazdă și ajutând la lizarea agenților patogeni. Medicamentele, radioterapia, terapia cu steroizi, arsurile, diabetul, leucemia, bolile de rinichi, stresul și malnutriția pot afecta negativ acțiunile celulelor T și B și pot compromite gazda. În plus, virusul SIDA distruge anumite celule T.

Un rezumat al principalelor situsuri ale infecțiilor nosocomiale este prezentat în Tabelul 14.5.

Lanț de transmisie

Având în vedere varietatea agenților patogeni (și potențialii agenți patogeni) din spital și starea compromisă a gazdei, căile de transmitere sunt o preocupare constantă. Principalele căi de transmitere a infecțiilor nosocomiale sunt (1) transmiterea prin contact direct de la personalul spitalului la pacient și de la pacient la pacient și (2) transmiterea prin contact indirect prin fomite și sistemul de ventilație al spitalelor (transmitere prin aer).   .

Deoarece personalul spitalului este în contact direct cu pacienții, ei pot transmite adesea boala. De exemplu, un medic sau o asistentă poate transmite microbi unui pacient atunci când își schimbă un pansament, sau un lucrător din bucătărie care poartă Salmonella poate contamina alimentele.

Anumite zone ale unui hospi tai sunt rezervate îngrijirii specializate; acestea includ unitățile de arsuri, hemodializă, recuperare, terapie intensivă și oncologie. Din păcate, aceste unități grupează și pacienții împreună și oferă medii pentru răspândirea epidemică a infecțiilor nosocomiale de la pacient la pacient.

Multe proceduri spitalicești diagnostice și terapeutice oferă o cale de transmitere fomite. Cateterul urinar obișnuia. drenarea urinei din vezica urinară este un fomit în multe infecții nosocomiale. Cateterele intravenoase, care trec prin piele și într-o venă pentru a furniza lichide, nutrienți sau medicamente, pot transmite, de asemenea, infecții nosocomiale. Ajutoarele respiratorii pot în .1 educe fluide contaminate în plămâni. Acele pot introduce agenți patogeni în mușchi sau sânge, iar pansamentele chirurgicale pot fi contaminate și pot promova boala (vezi pagina 423).

TABELUL I 4.5 Locurile principale ale infecțiilor nosocomiale

Tipul de infecție Comentariu

Cel mai frecvent, reprezintă de obicei aproximativ 32% din toate infecțiile nosocomiale. De obicei legat de cateterismul urinar.

Ocupă locul al doilea ca incidență a infecțiilor (aproximativ 22%). Se estimează că 5-12% din toți pacienții operați dezvoltă infecții postoperatorii; procentul poate ajunge la 30% pentru anumite intervenții chirurgicale, precum operațiile de colon și amputații.

Pneumoniile nosocomiale reprezintă aproximativ 15% și au rate ridicate de mortalitate (13-55%). Cele mai multe dintre aceste pneumonii sunt legate de aparate respiratorii care ajută la respirație sau administrează medicamente.

Bacteremiile reprezintă aproximativ 14% din infecțiile nosocomiale. Cateterismul intravenos este implicat în infecțiile nosocomiale ale fluxului sanguin, în special in infecțiile cauzate de bacterii și ciuperci.

Controlul infecțiilor nosocomiale

Măsurile de control care vizează prevenirea infecțiilor nosocomiale variază de la o instituție la alta, dar anumite proceduri sunt în general implementate. Este important să se reducă numărul de agenți patogeni la care sunt expuși pacienții prin utilizarea tehnicilor aseptice, manipularea cu atenție a materialelor contaminate, insistând asupra spălării frecvente și temeinice a mâinilor, educarea personalului cu privire la măsurile de bază de control al infecțiilor și utilizarea camerelor și secțiilor de izolare.

Potrivit CDC, spălarea mâinilor este cel mai important mijloc de prevenire a răspândirii infecției. Cu toate acestea, CDQ raportează că aderarea lucrătorilor din domeniul sănătății la procedurile recomandate de spălare a mâinilor a fost slabă. În medie, lucrătorii din domeniul sănătății se spală pe mâini înainte de a interacționa cu pacienții doar în 40% din timp.

(Pe lângă spălarea mâinilor, căzile folosite pentru a scălda pacienții ar trebui să fie dezinfectate între utilizări, astfel încât bacteriile de la pacientul anterior să nu-l contamineze pe următorul. Respiratoarele și umidificatoarele asigură atât un mediu de creștere adecvat pentru unele bacterii, cât și o metodă de transmitere prin aer. Aceste surse de infecții nosocomiale trebuie păstrate cu strictețe și dezinfectate, iar materialele utilizate

pentru inserarea în organe și tuburi, cum ar fi bandaje și tuburi, trebuie să fie păstrate cu strictețe curate și dezinfectate. să fie de unică folosință sau sterilizate înainte de utilizare Ambalajele utilizate pentru menținerea sterilității trebuie îndepărtate în mod aseptic. Medicii pot ajuta la îmbunătățirea rezistenței pacienților la infecții prin prescrierea de antibiotice numai atunci când este necesar, evitând procedurile invazive, dacă este posibil, și reducând la minimum utilizarea medicamentelor imunosupresoare.

Spitalele acreditate ar trebui să aibă un comitet de control al infecțiilor. Majoritatea spitalelor au cel puțin o asistentă medicală de control al infecțiilor sau un epidemiolog (o persoană care studiază boala în populații), adică o parte din acești membri ai personalului trebuie să identifice sursele de probleme, cum ar fi tulpinile de bacterii rezistente la minciuni și tehnicile de sterilizare necorespunzătoare. Ofițerul de control al infecțiilor ar trebui să efectueze examinări periodice ale echipamentului spitalului pentru a determina amploarea contaminării microbiene. Probele trebuie prelevate din catetere cu tuburi, rezervoare de respirație și alte echipamente. ® Animații Infecții nosocomiale: Prezentare generală, prevenire

Cazul Giînical

C. difficile este o bacterie care este implicata in 15-25% din toate infectiile nmiaI si aproape jumatate.din toate diareele nosocomiale. A fost identificat pentru prima dată în 1935 ca parte a microbiotei intestinale normale. C. difficile a fost asociat cu diaree în 1977. Infecția cu C. difficile poate varia de la colonizarea asimptomatică a pacienților până la diaree sau colită. Mortalitatea la pacienții vârstnici este de 10-20%. După ce s-a asigurat că Jamil nu ia antibiotice, medicul lui prescrie antibioticul metronidazol pentru a trata C. difficile.

De ce medicul lui Jamil se asigură că nu ia antibiotice înainte ca ea să trateze infecția cu C. difficile? (Sugestie: vezi pagina 403).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce factori de interacțiune duc la infecții nosocomiale? 14-15

Ce este o gazdă compromisă? 14-16

Cum se transmit în primul rând infecțiile nosocomiale și cum pot fi prevenite? 14-17,14-18

Boli Infecțioase Emergente

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

14-19 Enumerați câteva motive probabile pentru bolile infecțioase emergente și menționați câte un exemplu pentru fiecare motiv.

După cum sa menționat în Capitolul 1, bolile infecțioase emergente (BEI) sunt cele care sunt noi sau în schimbare, care arată o creștere a incidenței în trecutul recent sau un potențial de

creștere în viitorul apropiat. O boală emergentă poate fi cauzată de un virus, o bacterie, o ciupercă, un protozoar sau un helmint. Aproximativ 75% dintre bolile infecțioase emergente sunt zoonotice, în principal de origine virală, și probabil să fie transmise prin vectori. Pentru identificarea unui EID sunt utilizate mai multe criterii. De exemplu, unele boli prezintă simptome care sunt clar distincte de toate celelalte boli. Unele sunt recunoscute deoarece tehnicile de diagnostic îmbunătățite permit identificarea unui nou agent patogen. Alții sunt identificați atunci când o boală locală se răspândește, o boală rară devine comună, o boală ușoară devine mai severă sau o creștere a duratei de viață permite dezvoltarea lentă a bolii. Exemple de boli infecțioase emergente sunt enumerate în Tabelul 14.6 și descrise în casetele din capitolele 8 și 13 (paginile 220 și 374).

O varietate de factori contribuie la apariția de noi boli infecțioase:

Tulpini noi, cum ar fi E. coli O157:H7 și gripa aviară (H5N1), pot rezulta din recombinarea genetică între organisme.

e Un nou serovar, cum ar fi Vibrio cholerae 0139, poate rezulta din modificări sau din evoluția microorganismelor existente.

Utilizarea pe scară largă, și uneori nejustificată, a antibioticelor și pesticidelor încurajează creșterea unor populații mai rezistente de microbi și a insectelor (țânțari și păduchi) și a căpușelor care le poartă.

® Încălzirea globală și schimbările în modelele meteorologice pot crește distribuția și supraviețuirea rezervoarelor și a vectorilor, ducând la introducerea și diseminarea unor boli precum malaria și sindromul pulmonar cu hantavirus.

Bolile cunoscute, cum ar fi holera și virusul West Nile, se pot răspândi în noi zone geografice prin mijloacele de transport moderne. Acest lucru a fost mai puțin probabil acum 100 de ani, când călătoria a durat atât de mult încât călătorii infectați fie au murit, fie și-au revenit în timpul trecerii.

Infecțiile nerecunoscute anterior pot apărea la indivizi care trăiesc sau lucrează în regiuni care suferă schimbări ecologice cauzate de dezastre naturale, construcții, războaie și extinderea așezărilor umane. În California, incidența coccidioidomicozei a crescut de zece ori în urma cutremurului Northridge din 1994. Muncitorii care desfrișează pădurile din America de Sud contractează acum febră hemoragică venezueleană.

Chiar și măsurile de control al animalelor pot afecta incidența unei boli. Creșterea bolii Lyme în ultimii ani s-ar putea datora creșterii populațiilor de căprioare care rezultă din uciderea prădătorilor de căprioare.

Eșecurile măsurilor de sănătate publică pot fi un factor care contribuie la apariția infecțiilor controlate anterior. De exemplu, eșecul adulților de a primi o vaccinare de rapel împotriva difteriei a dus la o epidemie de difterie în noile republici independente ale fostei Uniuni Sovietice în anii 1990.

CDC, National Institutes of Health (NIH) și Organizația Mondială a Sănătății (OMS) au elaborat planuri pentru a aborda problemele legate de EID. Prioritățile lor includ:

Pentru a detecta, investiga prompt și monitoriza agenții patogeni infecțioși emergenti, bolile pe care le provoacă și factorii care influențează apariția lor

lb extinde cercetarea de bază și aplicată privind factorii ecologici și de mediu, modificările și adaptările microbiene și interacțiunile gazdă care influențează EID-urile

Îmbunătățirea comunicării informațiilor de sănătate publică și implementarea promptă a strategiilor de prevenire a EID

Să stabilească planuri pentru monitorizarea și controlul EID la nivel mondial

Importanța bolilor infecțioase emergente pentru comunitatea științifică a rezultat într-o publicație din 1995, Emerging Infectious Diseases, dedicată exclusiv acestui subiect.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Dați mai multe exemple de boli infecțioase emergente. 14-19

Caz clinic

Antibioticele pot ucide bacteriile concurente, permițând astfel creșterea C. difficile. Când medicul lui Jamil află de cauza diareei lui Jamil, ea verifică la spital pentru a vedea dacă alți pacienți au dezvoltat diaree și colită C. difficile. Se pare că alți 20 de pacienți sunt și ei infectați cu C. difficile. Departamentul local de sănătate realizează un studiu epidemiologic al focarului și eliberează următoarele informații:

Rata de infectare pentru pacienti

Cameră single 7%

Cameră dublă 17%

Cameră triplă 26%

Rata de izolare ambientală a C. difficile

Bara de pat , 10%

Comodă: 1%

Etaj 18o/o

Buton de apel 5%

toaleta 3%

C. difficile pe mâinile personalului spitalului după contactul cu pacienți cu cultură pozitivă pentru C. difficile Mănuși folosite Nu au folosit mănuși

A avut C. difficile înainte de contactul pacientului S-a spălat cu săpun nedezinfectant S-a spălat cu săpun dezinfectant Nu s-a spălat pe mâini

Care este cel mai probabil mod de transmitere și cum poate fi prevenită transmiterea?

418

TABEL 14.6 Boli infecțioase emergente

Microorganism

bacterii '

Bacilul antracis

Borde tel la pertussis

Mycobacterium ulcerans

Staphylococcus aureus rezistent la meticilină Staphylococcus aureus rezistent la vancomicină Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Corynebacterium diphtheriae

Vibrio cholerae 0139

Enterococi rezistenți la vancomicină

Bartonella henselae

Escherichia coliO] 57:H7

Legionella pneumophila

Borrelia burgdorferi

ciuperci

Coccidioides immitis

Pneumocystis jirovecii

Protozoare

Trypanosoma cruzi

Cyclospora cayetanensis

Cryptosporidium spp.

Helminți

Procyonisul lui Bay Lisa Scan

Viruși

Coronavirus asociat SARS

Virusul Ebola

Virusul West Nile

Virusul Nipah

Virusul gripal A

Virusul Hendra

Hantavirus

febră hemoragică venezueleană

Virusul hepatitei C

Virusul variolei maimuțelor

Virusul dengue

HIV

Prionii

Agent pentru encefalita spongiformă bovină

Anul Apariției

Boală cauzată

Referință la capitol

2001

2000

1998

1997

1996

1995

1995 1994 1992 1988 1983 1982 1976 1975

Antrax

Tuse convulsivă

Ulcerul Buruli

Bacteremie, pneumonie

Bacteremie, pneumonie

Pneumonie rezistentă la antibiotice

Sindromul de șoc toxic streptococic Epidemia de difterie, Europa de Est Nou serovar al holerei, Asia

Infecții ale tractului urinar, bacteriemie, endocardită Boala zgârieturii de pisică .

Diaree hemoragică

Legioneloza (boala legionarilor)

boala Lyme

1993 Coccidioidomicoza

Pneumonia la persoanele imunodeprimate

2007

1993

1976

(. Boala lui Hagas în Statele Unite ale Americii Diaree severă și sindrom de epuizare Criptosporidioză

Encefalita ratonului, la om

24

21

20

20

24

21

24

25

26 23

23

25

24

23

24

24

23

25

25

1996 Boala vacii nebune, Marea Britanie

Epidemiologie

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE .

Definiți epidemiologia și descrieți trei tipuri de investigații epidemiologice.

14-21 Identificați funcția CDC.

14-22 Definiți următorii termeni: morbiditate, mortalitate și boli infecțioase de notificare.

În lumea aglomerată și suprapopulată de astăzi, în care călătoriile frecvente și producția și distribuția în masă de alimente și alte bunuri

sunt un mod de viață, bolile se pot răspândi rapid. O alimentare sau apă contaminată, de exemplu, poate afecta foarte repede multe mii de oameni. Identificarea agentului cauzal al unei boli este de dorit pentru ca aceasta să poată fi controlată și tratată eficient. De asemenea, este de dorit să înțelegem modul de transmitere și distribuția geografică a bolii. Știința care studiază când și unde apar bolile și cum se transmit acestea în populații se numește epidemiologie (ep-i-de-me-ol'6-je).

Epidemiologia modernă a început la mijlocul anilor 1800 cu trei investigații acum celebre. John Snow, un medic britanic, a efectuat o serie de investigații legate de focarele de holeră din Londra. Pe măsură ce epidemia de holeră din 1848 până în 1849 a făcut furori, Snow a analizat înregistrările deceselor atribuite holerei, a adunat informații despre victime și a intervievat supraviețuitorii care locuiau în cartier. Folosind informațiile pe care le-a compilat, Snow a realizat o hartă care arată că majoritatea persoanelor care au murit de holeră au băut sau au adus apă de la pompa de pe Broad Street; cei care au folosit alte pompe (sau au băut bere, precum muncitorii de la o fabrică de bere din apropiere) nu au primit holera. El a concluzionat că apa contaminată de la pompa Broad Street a fost sursa epidemiei. Când mânerul pompei a fost scos și oamenii nu au mai putut obține apă din această locație, numărul cazurilor de holeră a scăzut semnificativ.

Între 1846 și 1848, Ignaz Semmelweis a înregistrat cu meticulozitate numărul nașterilor și al deceselor materne la Spitalul General din Viena. Prima Maternitate devenise o sursă de bârfă în toată Viena deoarece rata deceselor din cauza sepsisului puerperal a variat între 13% și 18%, de patru ori mai mare decât cea a Maternității a II-a. Sepsisul puerperal (febra la naștere) este o infecție nosocomială care debutează în uter ca urmare a nașterii sau a avortului. Este frecvent cauzată de Streptococcus pyogenes. Infecția progresează spre cavitatea abdominală (peritonită) și în multe cazuri spre septicemie (proliferarea microbilor în sânge). Femeile bogate nu mergeau la clinică, iar femeile sărace aflaseră că au șanse mai mari de a supraviețui nașterii dacă nasc în altă parte înainte de a merge la spital. Privind datele sale, Semmelweis a identificat un factor comun între femeile bogate și femeile sărace care au născut înainte de a intra în clinică: nu au fost examinate de studenții la medicină, care își petrecuseră diminețile disecând cadavre. În mai 1847, a ordonat tuturor studenților la medicină să se spele pe mâini cu clorură de var înainte de a intra în sala de nașteri, iar rata mortalității a scăzut sub 2%.

Florence Nightingale a înregistrat statistici privind tifosul epidemic la populația civilă și militară engleză. În 1858, ea a publicat un raport de o mie de pagini folosind comparații statistice pentru a demonstra că bolile, hrana precară și condițiile insalubre îi ucideau pe soldați. Munca ei a dus la reforme în armata britanică și la admiterea ei la Societatea de Statistică, prima lor femeie membru.

Aceste trei analize atente despre unde și când apare o boală și cum se transmite ea în cadrul unei populații au constituit o nouă abordare a cercetării medicale și au demonstrat importanța epidemiologiei. Lucrările lui Snow, Semmelweis și

Nightingale a dus la schimbări care au scăzut incidența bolilor, chiar dacă cunoștințele despre cauzele bolilor infecțioase au fost limitate. Majoritatea medicilor credeau că simptomele pe care le-au văzut sunt cauzele bolii, nu rezultatul bolii. Lucrarea lui Koch privind teoria germenilor a bolii avea încă 30 de ani în viitor.

Un epidemiolog nu numai că determină etiologia unei boli, dar identifică și alți factori și modele posibil importanți privind persoanele afectate. O parte importantă a muncii epidemiologului este adunarea și analizarea unor date precum vârsta, sexul, ocupația, obiceiurile personale, statutul socio-economic, istoricul de imunizare, prezența oricăror alte boli și istoricul comun al persoanelor afectate (cum ar fi consumul aceleiași alimente sau vizitarea aceluiași cabinet medical). De asemenea, importantă pentru prevenirea viitoarelor focare este cunoașterea locului în care o gazdă susceptibilă a intrat în contact cu agentul de infecție. În plus, epidemiologul ia în considerare perioada în care apare boala, fie pe o bază sezonieră (pentru a indica dacă boala este răspândită în timpul verii sau iernii), fie anual (pentru a indica efectele imunizării sau a unei boli emergente sau reamergente).

Un epidemiolog este, de asemenea, preocupat de diferite metode de control al unei boli. Strategiile de control al bolilor includ utilizarea medicamentelor (chimioterapia) și a vaccinurilor (imunizarea). Alte metode includ controlul rezervoarelor umane, animale și nevii de infecție, tratarea apei, eliminarea adecvată a apelor uzate (boli enterice),

depozitarea la rece, pasteurizarea, inspecția alimentelor, gătitul adecvat (boli transmise prin alimente), nutriția îmbunătățită pentru a susține apărarea gazdei, schimbările în obiceiurile personale și screeningul sângelui transfuzat și al organelor transplantate.

Figura 14.10 conține grafice care indică incidența bolilor selectate. Astfel de grafice oferă informații despre dacă focarele de boală sunt sporadice sau epidemice și, dacă sunt epidemice, despre cum s-ar putea răspândi boala. Prin stabilirea frecvenței unei boli într-o populație și identificarea factorilor responsabili de transmiterea acesteia, un epidemiolog poate oferi medicilor informații care sunt importante în determinarea prognosticului și a tratamentului unei boli. Epidemiologii evaluează, de asemenea, cât de eficient este controlată o boală într-o comunitate, de exemplu printr-un program de vaccinare. În cele din urmă, epidemiologii pot furniza date pentru a ajuta la evaluarea și planificarea îngrijirii generale a sănătății pentru o comunitate.

Epidemiologii folosesc trei tipuri de investigații de bază atunci când analizează apariția unei boli: descriptive, analitice și experimentale.

Epidemiologie descriptivă

Epidemiologia descriptivă presupune colectarea tuturor datelor care descriu apariția bolii studiate. Informațiile relevante includ de obicei informații despre indivizii afectați și despre locul și perioada în care a apărut boala. Zăpada caută cauza o! focarul de holeră din Londra este un exemplu de epidemiologie descriptivă.

Figura 14.10 Grafice epidemiologice, (a) Cazuri de boala Lyme, care arată apariția anuală a bolii în perioada acoperită, (b) O perspectivă diferită a bolii Lyme care a permis epidemiologilor să tragă câteva concluzii despre epidemiologia bolii. Acest grafic înregistrează numărul de cazuri la 100.)0J persoane, mai degrabă decât numărul total de cazuri (c) Un grafic al incidenței tuberculozei arată o scădere rapidă a ratei infecției din 1948 până în 1957.

Sursa: Date de la CDC.

Ce indică graficul (b) despre transmiterea bolii Lyme? Ce puteți concluziona din graficul (c)?

o 600

o

g 500

Lună

(b) boala Lyme pe lună, 2009

Un astfel de studiu este în general retrospectiv (privind înapoi după ce episodul s-a încheiat). Cu alte cuvinte, epidemiologul se întoarce la cauza și sursa bolii (vezi casetele din capitolele 21 până la 26). Căutarea cauzei sindromului de șoc toxic este un exemplu de studiu retrospectiv destul de recent. În faza inițială a unui studiu epidemiologic, studiile retrospective sunt mai frecvente decât studiile prospective (în așteptare), în care un epidemiolog alege un grup de persoane care nu suferă de o anumită boală pentru a studia. Experiențele bolii ulterioare ale grupului sunt apoi înregistrate pentru o perioadă dată. Studiile prospective au fost folosite pentru a testa vaccinul antipolio Salk în 1954 și 1955.

Epidemiologie analitică

Epidemiologia analitică analizează o anumită boală pentru a determina cauza probabilă a acesteia. Studiul său se poate face în două moduri. Cu metoda caz-control, epidemiologul caută factori care

ar fi putut preceda boala. Un grup de persoane care suferă de boală este comparat cu un alt grup de persoane care nu suferă de boală. De exemplu, un grup cu meningită și unul fără | Boala poate fi corelată în funcție de vârstă, sex, statut socioeconomic și locație. Aceste statistici sunt comparate pentru a determina care dintre toți factorii posibili - genetici, de mediu, nutriționali și așa mai departe - ar putea fi responsabili pentru meningită. Lucrarea lui Nightingale a fost un exemplu de epidemiologie analitică, în care a comparat bolile la soldați și la civili. Cu metoda cohortei, epidemiologul studiază două populații: una care a avut contact cu agentul care provoacă o boală și alta care nu a avut (ambele grupuri sunt numite grupuri de cohortă). De exemplu, o comparație a unui grup format din persoane care au primit transfuzii de sânge și unul compus din persoane care nu au primit transfuzii de sânge ar putea dezvălui o asociere între transfuziile de sânge și incidența virusului hepatitei B. ,

Epidemiologie experimentală

Epidemiologia experimentală începe cu o ipoteză despre o anumită boală; experimente pentru a testa ipoteza sunt apoi efectuate cu un grup de oameni. O astfel de ipoteză ar putea fi eficacitatea presupusă a unui medicament. Un grup de indivizi infectați este selectat și împărțit aleatoriu, astfel încât unii să primească medicamentul, iar alții să primească un placebo, o substanță care nu are efect. Dacă toți ceilalți factori sunt menținuți constanți între cele două grupuri și dacă acei oameni care au primit medicamentul își revin mai repede decât cei care au primit placebo, se poate concluziona că medicamentul a fost factorul experimental (variabila) care a făcut diferența.

Raportarea cazului

Am observat mai devreme în acest capitol că stabilirea lanțului de transmitere a unei boli este extrem de importantă. Odată cunoscut, lanțul poate fi întrerupt pentru a încetini sau a opri răspândirea bolii.

O modalitate eficientă de stabilire a lanțului de transmitere este raportarea cazurilor, o procedură care impune lucrătorilor din domeniul sănătății să raporteze anumite boli oficialilor locali, de stat și naționali din domeniul sănătății. Exemple de astfel de boli sunt SIDA, rujeola, gonoreea, tetanosul și febra tifoidă. Raportarea cazurilor oferă epidemiologilor o aproximare a incidenței și prevalenței unei boli. Aceste informații îi ajută pe oficiali să decidă dacă investighează sau nu o anumită boală.

Raportarea cazurilor a oferit epidemiologilor indicii valoroase cu privire la originea și răspândirea SIDA. De fapt, unul dintre primele indicii despre SIDA a venit din rapoartele despre bărbați tineri cu sarcom Kaposi, o boală a bărbaților în vârstă. Folosind aceste rapoarte, epidemiologii au început diverse studii asupra pacienților. Dacă un studiu

epidemiologic arată că un segment suficient de mare al populației este afectat de o boală, atunci se încearcă izolarea și identificarea agentului cauzal al acesteia. Identificarea se realizează printr-o serie de metode microbiologice diferite. Identificarea agentului cauzal oferă adesea informații valoroase cu privire la rezervorul bolii.

Odată ce lanțul de transmitere este descoperit, este posibil să se aplice măsuri de control pentru a opri răspândirea bolii. Acestea ar putea include eliminarea sursei de infecție, izolarea și segregarea persoanelor infectate, dezvoltarea vaccinurilor și, ca în cazul SIDA, educația.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC)

Epidemiologia este o preocupare majoră a departamentelor de sănătate publică de stat și federale. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), o sucursală a Serviciului de Sănătate Publică din SUA, situată în Atlanta, Georgia, este o sursă centrală de informații epidemiologice în Statele Unite.

CDC emite o publicație numită Raportul săptămânal privind morbiditatea și mortalitatea (www.cdc.gov). MMWR, așa cum este numit, este citit de microbiologi, medici și alte spitale

Caz clinic rezolvat

Transmiterea C. difficile poate fi prevenită prin purtarea de mănuși pentru contactul cu toate substanțele corpului, utilizarea termometrelor rectale de unică folosință și oprirea utilizării excesive a antibioticelor. C. difficile se dobândește prin ingerarea bacteriilor sau a endosporilor acesteia din contact direct între oameni sau contact indirect prin fomite; este cea mai frecventă infecție nosocomială și este considerată o epidemie. Jamil răspunde bine la tratament; isi ingrasa cea mai mare parte inapoi si nu isi mai petrece cea mai mare parte a timpului in baie.

422

și profesioniștii din domeniul sănătății publice. MMWR conține date despre morbiditate, incidența bolilor specifice de notificare și mortalitate, numărul de decese din aceste boli. Aceste date sunt de obicei organizate pe stat. Bolile infecțioase de notificare prezentate în Tabelul 14.7 sunt boli pentru care medicii sunt obligați prin lege să raporteze cazurile Serviciului de Sănătate Publică din SUA. Începând cu 2011, la nivel național au fost raportate un total de 62 de boli infecțioase. Rata morbidității este numărul de persoane afectate de o boală într-o anumită perioadă de timp în raport cu populația totală. Rata mortalității este numărul de decese rezultate dintr-o boală într-o populație într-o anumită perioadă de timp în raport cu populația totală.

Articolele MMWR includ rapoarte ale focarelor de boală, istorice de caz de interes special și rezumate ale stării anumitor boli într-o perioadă recentă. Aceste articole includ adesea recomandări pentru proceduri de diagnostic, imunizare și tratament. Mai multe grafice și alte date din acest manual sunt din MMWR, iar casetele Clinical

Focus sunt adaptate din rapoartele din această publicație. Vezi caseta de la pagina 423, de exemplu. (mm) Epidemiologia animațiilor: prezentare generală, apariția bolii, transmiterea bolii

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

După ce a aflat că 40 de angajați ai spitalului au făcut greață și vărsături, ofițerul de control al infecțiilor din spital a stabilit că 39 de bolnavi au mâncat fasole verde în cantina spitalului, comparativ cu

• oameni bogați care au mâncat în cantină în aceeași zi, dar nu au mâncat fasole verde în cantina spitalului. Ce tip de epidemiologie este aceasta? 14-20

Care este funcția CDC? 14-21

.' 2^03, morbiditatea sindromului hemolitic uremic a fost de 176, iar mortalitatea a fost de 29. Morbiditatea listeriozei a fost de 696; mortalitatea a fost de 33. Care boală este mai probabil să fie fatală? 14-22

- X- XX

În capitolul următor vom analiza mecanismele de patogenicitate. Vom discuta mai detaliat metodele prin care microorganismele intră în organism și provoacă boli, efectele bolii asupra organismului și mijloacele prin care agenții patogeni părăsesc organismul.

Din Raportul săptămânal privind morbiditatea și mortalitatea

Infecții nosocomiale

În această casetă, veți întâlni o serie de întrebări pe care și le pune epidemiologul în timp ce încearcă să urmărească un focar până la sursa acestuia.

încercați să răspundeți la fiecare întrebare înainte de a trece la următoarea.

Dwayne Jackson, epidemiologul la un spital din oraș, ar dori să afle de ce pe parcursul unui an, 5287 de pacienți au dezvoltat bacteriemie în timpul spitalizării. Toți pacienții au avut febră (>38°C), frisoane și tensiune arterială scăzută; 14% au avut rasciită necrozantă severă (vezi pagina 595). Dr. Jackson se uită la rezultatele culturilor de sânge, care au fost cultivate pe agar manitol-sare; bacteriile sunt identificate ca coci coagulazo-pozitivi, gram-pozitivi (Figura A).

Ce organisme sunt posibili agenți de infecție?

Testele biochimice confirmă că Staphylococcus aureus este vinovat. Testele de sensibilitate la antibiotice arată că toate izolatele sunt rezistente la meticilină. Șase sunt rezistenți la vancomicină intermediar, iar unul este rezistent la vancomicină. 5. Aureus rezistent la meticilină (MRSA) poate provoca o boală necrozantă care pune viața în pericol din cauza toxinei leucocidinice (vezi pagina 439).

Ce mai trebuie să știe Dr. Jackson?

Reacția în lanț a polimerazei (PCR) este utilizată pentru a determina că tulpina USA100 a cauzat 80%

dintre cazurile de MRSA din spitalul Dr. Jackson. USA100 este cauza a 92% din tulpinile dobândite de asistență medicală. Majoritatea (89%) din infecțiile cu MRSA dobândite în comunitate sunt tulpina USA300. Incidența SARM în comunitate (nespitalizată) este de 0,02-0,04%. Dr. Jackson compară numărul de pacienți cu SARM cu procedurile efectuate și face referințe încrucișate la aceste informații cu utilizarea antibioticelor de către pacienți (vezi tabelul). '

Pe baza informațiilor din tabel, care procedură crește cel mai mult probabilitatea de infecție?

În fiecare an, aproximativ 250.000 de cazuri de infecții ale fluxului sanguin apar în spitalele din Statele Unite de la introducerea acelor în vene pentru a furniza soluții intravenoase (IV), iar mortalitatea estimată pentru aceste infecții este de 12-25%. Dr. Jackson vede că persoanele care primesc hemodializă sunt deosebit de vulnerabile la infecții, deoarece au nevoie de acces la vene pentru perioade prelungite și sunt supuse punțiilor frecvente ale locului de acces (Figura B).

Cum contribuie terapia antimicrobiană?

Primul VRSA (rezistent la vancomicină

aureus) infectie in Statele Unite a aparut la un pacient dializat in 2002. pacientul a fost tratat cu vancomicina pentru o infectie cu SARM.

Hemodializa

Cateter intravenos (IV) Chirurgie

Cateter vezical urinar

Ventilator (cai aeriene invazive)

Vancomicina 21

Fluorochinolonă 49

Izolatul VRSA conținea gena vanA de rezistență la vancomicină din enterococi. VRSA sunt întotdeauna rezistente la meticilină. Doar șase cazuri de VRSA au fost raportate în Statele Unite; totuși, în 2008 au fost raportate 63 de cazuri VISA (vancomicină-intermediar 5. aureus). Terapia antimicrobiană pentru infecțiile asociate hemodializei crește prevalența rezistenței antimicrobiene. Bacteriile susceptibile sunt ucise, iar bacteriile cu o mutație care conferă rezistență sunt capabile să crească fără concurență.

Sursa: Adaptare din MMWR 56(9):197-199, martie 9,200/. și MMWR 57(54), 25 iunie 2010.

Numărul total de pacienți, procedura de primire

1807

16.516

5659

7919

7367

Ceftriaxonă

^Hstudiu

Contur

MastersngMICROBIQLOGIE

Testați-vă înțelegerea cu chestionare, examinare a microbilor și un post-test de capitol la www.masteringmicrobiology.com.

Introducere (p. Joi)

Microorganismele care cauzează boli sunt numite agenți patogeni.

Microorganismele patogene au proprietăți speciale care le permit să invadeze corpul uman sau să producă toxine.

Când un microorganism învinge apărarea organismului, rezultă o stare de boală.

Pa ogie, infecție și boală (pag. 402)

' - atologia este studiul științific al bolii.

I atologia se ocupă de etiologia (cauza), patogeneza (dezvoltarea) și efectele bolii.

Infecția este încercarea de invazie și creșterea agenților patogeni în organism.

O gazdă este un organism care adăpostește și sprijină creșterea

agenți patogeni. r &

Boala este o stare anormală în care o parte sau tot corpul bodv

: - un justificat sau este incapabil de a face normal

Microbiotă normală (PP. 402-406)

Animalele, inclusiv oamenii, sunt de obicei lipsite de germeni în uter • ci oorganismș încep colonizarea în și pe suprafața corpului imediat după naștere.

Microorganismele care stabilesc colonii permanente în interiorul sau pe corp fără a produce boli alcătuiesc microbiota normală.

Microbiota tranzitorie sunt microbi care sunt prezenți pentru diverse perioade și apoi dispar.

Relațiile dintre microbiota normală

și Gazda (pp. 403-405)

Microbiota normală poate împiedica agenții patogeni să provoace o infecție; acest fenomen este cunoscut sub numele de antagonism microbian.

Microbiota normală și gazda există în simbioză (locuind împreună).

Cele trei tipuri de simbioză sunt comensalismul (un organism beneficiază, iar celălalt este neafectat), mutualismul (ambele organisme beneficiază) și parazitismul (un organism beneficiază și unul este vătămat).

)Microorganisme oportuniste (p. 405-4061

Agentii patogeni oportunisti nu provoaca boala in conditii normale, ci provoaca boala in conditii speciale.

„funcționarea între microorganisme (pag. 406)

9. În unele situații, un microorganism face posibil ca altul să provoace o boală sau să producă simptome mai severe.

Etiologia bolilor infecțioase (p. 406-408)

Postulatele lui Koch (pag. 406)

Postulatele lui Koch sunt criterii pentru a stabili că microbii specifici cauzează boli specifice.

Postulatele lui Koch au următoarele cerințe: (1) același agent patogen trebuie să fie prezent în fiecare caz de boală; (2) agentul patogen trebuie izolat în cultură pură; (3) agentul patogen izolat din cultura pură trebuie să provoace aceeași boală la un animal de laborator sănătos, susceptibil; și (4) agentul patogen trebuie reizolat de la animalul de laborator inoculat.

Excepții de la postulatele lui Koch (p. 406-408)

Postulatele lui Koch sunt modificate pentru a stabili etiologiile bolilor cauzate de viruși și unele bacterii, care nu pot fi cultivate pe medii artificiale.

Unele boli, cum ar fi tetanosul, au semne și simptome fără echivoc.

Unele boli, cum ar fi pneumonia și nefrita, pot fi cauzate de o varietate de microbi.

Unii agenți patogeni, cum ar fi S. pyogenes, provoacă mai multe boli diferite.

Anumiți agenți patogeni, cum ar fi HIV, provoacă boli numai la oameni.

Clasificarea bolilor infecțioase (PP. 408-409)

Un pacient poate prezenta simptome (modificări subiective ale funcțiilor corpului) și semne (modificări măsurabile), pe care un medic le folosește pentru a pune un diagnostic (identificarea bolii).

Un grup specific de simptome sau semne care însoțește întotdeauna o anumită boală se numește sindrom.

Bolile transmisibile se transmit direct sau indirect de la o gazdă la alta.

O boală contagioasă este una care se răspândește cu ușurință de la o persoană la alta.

Bolile netransmisibile sunt cauzate de microorganisme care cresc în mod normal în afara corpului uman și nu se transmit de la o gazdă la alta.

Apariția unei boli (pag. 408-409)

Apariția bolii este raportată prin incidență (numărul de persoane care contractează boala) și prevalență (numărul de cazuri la un moment dat).

Bolile sunt clasificate în funcție de frecvența de apariție: sporadice, endemice, epidemice și pandemice.

Severitatea sau durata unei boli (pag. 409)

Domeniul de aplicare o! o boală poate fi definită ca acută, cronică, subacută sau latentă.

Imunitatea de turmă este prezența imunității la o boală în majoritatea populației.

Amploarea implicării gazdei (pag. 409)

O infecție locală afectează o zonă mică a corpului; o infecție sistemică se răspândește în tot organismul prin intermediul sistemului circulator.

O infecție primară este o infecție acută care provoacă boala inițială.

O infecție secundară poate apărea după ce gazda este slăbită de la o infecție primară.

O infecție inaparentă sau subclinică nu provoacă semne de boală la gazdă.

Tipare de boli (pag. 409-410)

Factori predispozanți (pag. 410)

Un factor predispozant este cel care face organismul mai susceptibil la boli sau modifică cursul unei boli.

Exemplele includ sexul, clima, vârsta, oboseala și alimentația inadecvată.

Dezvoltarea bolii (pag. 410)

Perioada de incubație este intervalul dintre infecția inițială și prima apariție a semnelor și simptomelor.

Perioada prodromală se caracterizează prin apariția primelor semne și simptome ușoare.

În timpul perioadei de boală, boala este la apogeu și toate semnele și simptomele bolii sunt evidente.

. *in perioada de declin, semnele si simptomele dispar.

În perioada de convalescență, organismul revine la starea sa predispusă, iar sănătatea este restabilită.

Răspândirea infecției (PP. 411-414)

Rezervoare de infecție (pag. 411)

O sursă continuă de infecție se numește rezervor de infecție.

Persoanele care au o boală sau sunt purtători de microorganisme patogene sunt rezervoare umane de infecție.

Zoonozele sunt boli care afectează animalele sălbatice și domestice și pot fi transmise la om.

Unele microorganisme patogene cresc în rezervoare nevii, cum ar fi solul și apa.

Transmiterea bolii (p. 411-414)

Transmiterea prin contact direct implică contact fizic strâns între sursa bolii și o gazdă susceptibilă.

Transmiterea prin fomite (obiecte neînsuflețite) constituie un contact indirect.

Transmiterea prin salivă sau mucus în tuse sau strănut se numește transmitere cu picături.

Transmiterea printr-un mediu cum ar fi apa, alimentele sau aerul se numește transmisie vehicul.

Transmiterea prin aer se referă la agenții patogeni transportați pe picături de apă sau praf pe o distanță mai mare de 1 metru.

Vectorii artropode transportă agenți patogeni de la o gazdă la alta prin transmitere atât mecanică, cât și biologică.

Nosocomial (dobândit în spital)

Infecții (p. 414-417)

O infecție nosocomială este orice infecție care este dobândită în timpul șederii într-un spital. Infecțiile asociate asistenței medicale (HA Is) includ pe cele dobândite într-un alt cadru decât un spital.

Aproximativ 5-15% din toți pacienții spitalizați dobândesc infecții nosocomiale.

Microorganismele din spital (p. 415-416)

Anumite microbiote normale sunt adesea responsabile de infecțiile nosocomiale atunci când sunt introduse în organism prin proceduri medicale precum intervenții chirurgicale și cateterism.

Bacteriile gram-negative oportuniste, rezistente la medicamente sunt cele mai frecvente cauze ale infecțiilor nosocomiale.

Gazdă compromisă (pag. 416)

Pacienții cu arsuri, răni chirurgicale și sistemul imunitar suprimat sunt cei mai susceptibili la infecții nosocomiale.

Lanț de transmisie (pag. 416)

Infecțiile nosocomiale se transmit prin contact direct între membrii personalului și pacienți și între pacienți.

Fomite precum cateterele, seringile și aparatele respiratorii pot transmite infecții nosocomiale.

Controlul infecțiilor nosocomiale (p. 416-417)

Tehnicile aseptice pot preveni infecțiile nosocomiale.

Membrii personalului de control al infecțiilor din spitale sunt responsabili pentru supravegherea curățării, depozitării și manipulării adecvate a echipamentelor și a consumabilelor.

Boli infecțioase emergente (p. 417-419)

Bolile noi și bolile cu o incidență tot mai mare sunt numite boli infecțioase emergente (EID).

EID pot rezulta din utilizarea antibioticelor și pesticidelor, schimbări climatice, călătorii, lipsa vaccinărilor și raportarea îmbunătățită a cazurilor.

CDC, NIH și OMS sunt responsabile pentru supravegherea și răspunsurile la bolile infecțioase emergente.

Epidemiologie (p. 419-424)

Știința epidemiologiei este studiul transmiterii, incidenței și frecvenței bolilor.

Epidemiologia modernă a început la mijlocul anilor 1800 cu lucrările lui Snow, Semmelweis și Nightingale.

În epidemiologia descriptivă, sunt colectate și analizate date despre persoanele infectate.

În epidemiologia analitică, un grup de persoane infectate este comparat cu un grup neinfectat.

În epidemiologia experimentală, se efectuează experimente controlate menite să testeze ipoteze.

Raportarea cazurilor oferă date despre incidență și prevalență oficialilor locali, de stat și naționali din domeniul sănătății.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) este principala sursă de informaţii epidemiologice din Statele Unite.

CDC publică Raportul săptămânal privind morbiditatea și mortalitatea pentru a oferi informații despre morbiditate (incidență) și mortalitate" (decese).

Întrebări de studiu

Răspunsurile la întrebările de revizuire și alegere multiplă pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

Recenzie

Diferențiază termenii din fiecare dintre următoarele perechi:

etiologie și patogeneză

infecție și boală

boli transmisibile și boli netransmisibile

Definiţi simbioza. Diferenţiaţi comensalismul, mutualismul și parazitismul și daţi un exemplu pentru fiecare.

Indicaţi dacă fiecare dintre următoarele afecțiuni este tipică infecțiilor subacute, cronice sau acute.

Pacientul se confruntă cu un debut rapid al stării de rău; simptomele durează 5 zile.

Pacientul prezintă tuse și dificultăți de respirație de luni de zile.

Pacientul nu are simptome aparente și este un purtător cunoscut.

Dintre toţi pacienții din spital cu infecții, o treime nu intră în spital cu o infecție. Cum le dobândesc pe acestea

in ctionsr \ \ iat este metoda de transmitere a acestor infectii? *. care este rezervorul de infecție?

Distingeți simptomele de semne ca semne ale bolii.

Cum poate o infecție locală să devină o infecție sistemică?

De ce unele organisme care constituie microbiota normală sunt descrise drept comensale, în timp ce altele sunt descrise ca fiind mutualiste?

Pune următoarele în ordinea corectă pentru a descrie modelul

isease. perioada de convalescenta, perioada prodromala, perioada de

rC rr™UbatiOn Peri°d'periode de boală-

£SI Acest microb este dobândit de oameni în copilărie și este

essen lai pentru o sănătate bună. Dobândirea unei tulpini strâns înrudite provoacă crampe s omach severe, diaree cu sânge și vărsături. Ce este microbul? &

- cântați datele de mai jos, desenați un grafic care să arate incidența* gripei pe parcursul unui an tipic. Indicați nivelurile endemice și epidemice.

Procentul de vizite la medic pentru
simptome asemănătoare gripei

ian

feb

Mar

apr mai iunie

iul

august sept oct

nov

Alegere Multiplă

„Apariția de noi boli infecțioase se datorează probabil tuturor celor de mai jos, cu excepția

nevoia bacteriilor de a provoca boli.

capacitatea oamenilor de a călători cu avionul.

medii în schimbare (de exemplu, inundații, secetă, poluare).

un agent patogen care traversează bariera speciei.

populația umană în creștere.

Toți membrii unui grup de ornitologi care studiază bufnițele în sălbăticie au avut salmoneloză (gastroenterita cu Salmonella). O păsărică se confruntă cu a treia infecție. Care este cea mai probabilă sursă a infecțiilor lor?

Ornitologii mănâncă aceeași mâncare.

Își contaminează mâinile în timp ce manipulează bufnițele și cuiburile.

Unul dintre lucrători este purtător de Salmonella.

Apa lor de băut este contaminată.

Care dintre următoarele afirmații este falsă?

E. coli nu provoacă niciodată boli.

E. coli furnizează vitamina K gazdei sale.

E. coli există adesea într-o relație mutualistă cu oamenii.

E. coli primește nutrienți din conținutul intestinal.

Care dintre următoarele nu este unul dintre postulatele lui Koch?

Același agent patogen trebuie să fie prezent în fiecare caz de boală.

Agentul patogen trebuie izolat și crescut în cultură pură de la gazda bolnavă.

Agentul patogen din cultura pură trebuie să provoace boala atunci când este inoculat la un animal de laborator sănătos, susceptibil.

Boala trebuie transmisă de la un animal bolnav la un animal sănătos, susceptibil prin contact direct.

Agentul patogen trebuie izolat în cultură pură de la un animal de laborator infectat experimental.

Care dintre următoarele boli nu se potrivește corect cu rezervorul său?

gripă — umană

rabie — animal

botulism — neviu

antrax — neviu

toxoplasmoza — pisici

Utilizați următoarele informații pentru a răspunde la întrebările 6-7.

Pe 6 septembrie, un băiețel de 6 ani a avut febră, frisoane și vărsături. ()n 7 septembrie, a fost internat cu diaree și ganglioni limfatici umflați sub ambele brațe. Pe 3 septembrie, băiatul fusese zgâriat și mușcat de o pisică. Pisica a fost găsită moartă pe 5 septembrie, iar Yersinia pestis a fost izolată de pisică. Băiatului i s-a administrat cloramfenicol din 7 septembrie, când de el a fost izolat Y. pestis. Pe 17 septembrie, temperatura băiatului a revenit la normal; iar pe 22 septembrie a fost externat din spital.

Identificați perioada de incubație pentru acest caz de ciuma bubonică.

3-5 septembrie.

3-6 septembrie.

6-7 septembrie.

6-17 septembrie.

Identificați perioada prodromală pentru această boală.

3-5 septembrie.

3-6 septembrie.

6-7 septembrie.

6-17 septembrie.

Utilizați următoarele informații pentru a răspunde la întrebările 8-10.

O femeie din Maryland a fost spitalizată cu deshidratare; Vibrio cholerae și Plesiomonas shigelloides au fost izolate de la pacient. Ea nu călătorise în afara Statelor Unite și nici nu mâncase scoici crud în luna precedentă. Ea a participat la o petrecere cu 2 zile înainte de spitalizare. Alte două persoane de la petrecere au avut boală diareică acută și niveluri crescute de anticorpi seric împotriva Vibrio. Toți cei de la petrecere au mâncat crabi și budincă de orez cu lapte de cocos. Crabii rămași de la această petrecere au fost serviți la o a doua petrecere. Una dintre cele 20 de persoane de la a doua petrecere a avut debut de diaree ușoară; specimenele de la 14 dintre aceste persoane au fost negative pentru anticorpi vibriocizi.

Acesta este un exemplu de

transmisia vehiculului.

transmisie prin aer.

transmitere prin fomite.

transmisie prin contact direct.

transmitere nosocomială.

Agentul etiologic al bolii este

Plesiomonas shigelloides.

crabi.

Vibrio holera.

lapte de cocos.

budincă de orez.

Sursa bolii a fost

Plesiomonas shigelloides.

crabi.

Vibrio cholerae.

lapte de cocos.

budincă de orez.

Gândire critică

Cu zece ani înainte ca Robert Koch să-și publice lucrarea despre antrax, Anton De Bary a arătat că boala cartofului a fost cauzată de alga Phytophthora infestans. De ce crezi că folosim postulatele lui Koch în loc de ceva numit „postulatele lui De Bary"?

Florence Nightingale a adunat următoarele date în 1855.

Populația eșantionată decese din boli contagioase

Discutați cum Nightingale a folosit cele trei tipuri de bază de investigație epidemiologică. Bolile contagioase au fost în primul rând holera și tifosul; cum sunt transmise și prevenite aceste boli?

Numiți metoda de transmitere a fiecăreia dintre următoarele boli:

malarie

tuberculoză

infecții nosocomiale

salmoneloza

faringita streptococică

mononucleoza

pojar

hepatita A

tetanos

hepatita B

uretrita cu chlamydia

Următorul grafic arată incidența febrei tifoide în Statele Unite din 1954 până în 2010. Marcați graficul pentru a arăta7 când această boală a apărut sporadic și epidemic. Care pare a fi nivelul endemic? Ce ar trebui demonstrat pentru a indica o pandemie a acestei boli? Cum se transmite febra tifoidă?

Aplicații clinice

Cu trei zile înainte ca o asistentă să dezvolte meningococemie, ea a asistat la intubarea unui pacient cu o infecție cu Neisseria meningitidis. Din cele 24 de cadre medicale implicate, doar această asistentă s-a îmbolnăvit. Asistenta și-a amintit că a fost expusă la secreții nazofaringiene și nu a primit profilaxie cu antibiotice. Ce două greșeli a făcut asistenta? Cum se transmite meningita?

Trei pacienți dintr-un spital mare au dobândit infecții cu Burkholderia cepacia în timpul șederii lor. Toți cei trei pacienți au primit crioprecipitat, care este preparat din sânge care a fost înghețat într-un pachet standard de plastic pentru transfer de sânge. Pachetul de transfer este apoi pus într-o baie de apă pentru a se dezgheța. Care este originea probabilă a infecțiilor? Ce caracteristici ale Burkholderia i-ar permite să fie implicată în acest tip de infecție?

Mai jos este un istoric al unui bărbat de 49 de ani. Identificați fiecare perioadă din tiparul bolii pe care a experimentat-o. Pe 7 februarie s-a ocupat de un perus cu o boală respiratorie. Pe 9 martie,

a avut dureri intense la picioare, urmate de frisoane severe și dureri de cap. Pe 16 martie, a avut dureri în piept, tuse și diaree, iar temperatura îi era de 40°C. Pe 17 martie i-au fost administrate antibiotice adecvate, iar febra i-a diminuat în 12 ore. A continuat să ia antibiotice timp de 14 zile. (Notă: boala este psitacoza. Puteți găsi etiologia?)

Mycobacterium avium-intracellulare este răspândit la pacienții cu SIDA, în cadrul unui efort de a determina sursa acestei infecții, au fost prelevate probe din sistemele de apă din spitale. Apa conținea clor.

Procentul de probe cu M. avium

Care este metoda obișnuită de transmitere pentru Mycobacterium'?

Care este o sursă probabilă de infecție în spitale? Cum pot fi prevenite astfel de infecții nosocomiale?

Mecanisme microbiene de patogenitate

Dacă aveți o înțelegere de bază a modului în care microorganismele provoacă boli, vom arunca o privire asupra unora dintre proprietățile specifice ale microorganismelor care contribuie la patogenitate, capacitatea de a provoca boli prin depășirea apărării unei gazde și virulența, gradul sau gradul de patogenitate. (După cum s-a discutat pe parcursul capitolului, termenul gazdă se referă de obicei la oameni.) Microbii nu încearcă să provoace boli; celulele microbiene primesc hrană și se apără. Uneori, prezența celulelor microbiene sau a părților celulare poate induce simptome la o gazdă. Un exemplu datorat Burkholderiei (în fotografie) este descris în Cazul Clinic.

Pentru oameni, nu are sens ca un parazit să-și omoare gazda. Cu toate acestea, natura nu are un plan de evoluție; variațiile genetice care dau naștere evoluției se datorează unor mutații aleatorii, nu logicii. Conform selecției naturale, organismele cel mai bine adaptate mediului lor se vor reproduce. Coevoluția dintre un parazit și gazda lui pare să aibă loc: comportamentul unuia îl influențează pe cel al celuilalt. De exemplu, agentul patogen al holerei, Vibrio cholerae, induce rapid diaree, amenințând viața gazdei din cauza pierderii de lichide și săruri, dar oferind o modalitate de a transmite agentul patogen unei alte persoane prin contaminarea sursei de apă.

Rețineți că multe dintre proprietățile care contribuie la patogenitatea și virulența microbiană sunt neclare sau necunoscute. Știm, totuși, că dacă microbul învinge apărarea gazdei, rezultă boala.

Cum intră microorganismele într-o gazdă

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

15-1 Identificați principalele portaluri de intrare.

15-2 Definiți ID50 și LD50.

15-3 Folosind exemple, explicați cum microbii aderă la celulele gazdă.

Pentru a provoca boala, majoritatea agenților patogeni trebuie să obțină acces la gazdă, să adere la țesuturile gazdei, să pătrundă sau să evite apărarea gazdei și să deterioreze țesuturile gazdei. Cu toate acestea, unii microbi nu provoacă boli prin deteriorarea directă a țesutului gazdă. În schimb, boala se datorează acumulării de deșeuri microbiene. Unii microbi, cum ar fi cei care provoacă carii dentare și acnee, pot provoca boli fără a pătrunde în organism. Agenții patogeni pot obține intrarea în corpul uman și în alte gazde prin mai multe căi, care sunt numite portaluri de intrare.

Portaluri de intrare

Portalurile de intrare pentru agenții patogeni sunt mucoasele, pielea și depunerea directă sub piele sau membrane (calea parenterală).

Membrane mucoase

Multe bacterii și viruși au acces în organism prin penetrarea membranelor mucoase care căptușesc tractul respirator, tractul gastrointestinal, tractul genito-urinar și conjunctiva, o membrană delicată care acoperă globii oculari și căptușește pleoapele. Majoritatea agenților patogeni intră prin mucoasele tractului gastrointestinal și respirator.

Caz clinic: Ochii au

Kerry Santos, medic oftalmolog certificat de 20 de ani, a avut o zi lungă. Ea a efectuat astăzi o intervenție chirurgicală de cataractă în ambulatoriu la zece pacienți (vezi figura). În timp ce își verifică pacienții în zona de recuperare, ea observă că opt din cei zece pacienți au un grad neobișnuit de inflamație și că pupilele lor sunt fixe și nu răspund la lumină. Dintre acești opt pacienți, dr. Santos a înlocuit lentila de pe ochiul stâng a cinci pacienți și de pe ochiul drept la trei pacienți.

Ce ar fi putut cauza această complicație? Citiți mai departe pentru a afla.

Căile respiratorii este cel mai ușor și cel mai frecvent parcurs de intrare pentru microorganismele infecțioase. Microbii sunt inhalați în nas sau gură în picături de umiditate

și particule de praf. Bolile care sunt contractate în mod obișnuit prin intermediul tractului respirator includ răceala, eumonia, tuberculoza, gripa și rujeola.

Microorganismele pot avea acces. > tractul gastrointestinal în alimente și apă și prin degete contaminate. Majoritatea microbilor care intră în organism în aceste moduri sunt distruși de acidul clorhidric (HC1) și enzimele din stomac sau de bilă și enzimele din intestinul subțire. Cei care supraviețuiesc pot provoca boli. Microbii din tractul gastrointestinal pot provoca poliomielita, hepatita A, febra tifoida, dizenteria amibiana, giardioza, shigeloza (dizenteria bacilara) si holera. Acești agenți patogeni sunt apoi eliminați cu fecale și pot fi transmisi altor gazde prin apă contaminată, alimente sau degete.

Tractul genito-urinar este un portal de intrare pentru agenții patogeni care sunt contractați sexual. Unii microbi care provoacă infecții cu transmitere sexuală (ITS) pot pătrunde într-o mucoasă neîntreruptă. Altele necesită o tăietură sau abraziune de un anumit tip. Exemple de ITS sunt infecția cu HIV, verucile genitale, chlamydia, herpesul, sifilisul și gonoreea.

Piele

Pielea este cel mai mare organ al corpului în ceea ce privește suprafața și greutatea și reprezintă o apărare importantă împotriva bolilor. Pielea neruptă este impenetrabilă de majoritatea microorganismelor. Unii microbi au acces la corp prin deschideri ale pielii, cum ar fi olicurile de păr și canalele glandelor sudoripare. Larvele anchilostomosului au trecut de fapt prin pielea intactă, iar unele ciuperci cresc pe cheratina din piele sau infectează pielea însăși.

Conjunctiva este o membrană mucoasă delicată care căptușește pleoapele și acoperă albul globilor oculari. Deși este o barieră relativ eficientă împotriva infecțiilor, anumite boli precum conjunctivita, trahomul și oftalmia neonatorială sunt dobândite prin conjunctivă.

Calea parenterală

□ther , ' .“^organismele au acces în organism atunci când sunt depuse direct în țesuturile de sub piele sau în mucoasele atunci când aceste bariere sunt pătrunse sau rănite. Această cale se numește cale parenterală. Puncții, injecții, mușcături, tăieturi, răni, intervenții chirurgicale și despicarea pielii sau a mucoasei din cauza uscăciunii mucoasei sau mucoasei. HI /, adică virusurile hepatitei și bacteriile care provoacă tetanos și gangrena pot fi transmise parenteral.

Portalul de intrare preferat

Chiar și după ce microorganismele au intrat în organism, ele nu provoacă neapărat boli. Apariția bolii depinde de mai mulți actori, dintre care doar unul este portalul de intrare. Multe

Calea pielii sau parenterală

Clostridium perfr ingens

Clostridium tetani

Rickettsia rickettsii

Virusul hepatitei B (Hepadnavirus)* Virusul rabiei (Lyssavirus) Plasmodium spp. (protozoare)

Variabila tuberculozei

Tuse convulsivă (pertussis) 12-20 zile

„Toți agenții patogeni sunt bacterii, dacă nu se indică altfel. Pentru viruși, se indică specia virală și/sau numele genului.

Acești agenți patogeni pot provoca, de asemenea, boli după ce intră în organism prin tractul gastrointestinal.

De asemenea, agenții patogeni pot provoca boli după ce intră în organism pe cale parenterală. Virusul hepatitei B și HIV pot provoca, de asemenea, boli după ce intră în organism prin tractul genito-urinar. .

agenții patogeni au un portal de intrare preferat care este o condiție prealabilă pentru a putea provoca boli. Dacă au acces la corp printr-un alt portal, boala ar putea să nu apară. De exemplu, bacteriile febrei tifoide, Salmonella typhi, produc toate semnele și simptomele bolii la înghițire (calea preferată), dar dacă aceleași bacterii sunt frecate pe piele, nu apare nicio reacție (sau doar o ușoară inflamație). Streptococii care sunt inhalați (calea preferată) pot provoca pneumonie; cele care sunt înghițite în general nu produc semne sau simptome. Unii agenți patogeni, cum ar fi Yersinia pestis, microorganismul care provoacă ciuma, și Bacillus anthracis, agentul cauzator al antraxului, pot iniția boala de la mai multe portaluri de intrare. Portalurile de intrare preferate pentru unii agenți patogeni comuni sunt enumerate în Tabelul 15.1.

Figura 15.1 Aderența.

Din ce substanțe chimice sunt compuse adezinele?

Numărul de microbi invadatori

Dacă doar câțiva microbi intră în organism, probabil că aceștia vor fi depășiți de apărarea gazdei. Cu toate acestea, dacă un număr mare de microbi câștigă intrare, scena este probabil pregătită pentru boală. Astfel, probabilitatea bolii crește pe măsură ce crește numărul agenților patogeni.

Virulența unui microbi este adesea exprimată ca ID50 (doză infecțioasă pentru 50% dintr-o populație de probă). 50 nu este o valoare absolută; mai degrabă, este folosit pentru a compara virulența relativă în condiții experimentale. Bacillus anthracis poate provoca infecție prin trei portaluri diferite de intrare. ID50 prin piele (antraxul cutanat) este de 10 până la 50 de endospori; ID50 pentru antraxul de inhalare este inhalarea a 10.000 până la 20.000 de endospori; iar ID50 pentru antraxul gastrointestinal este ingestia a 250.000 până la 1.000.000 de endospori. Aceste date arată că antraxul cutanat este semnificativ mai ușor de dobândit decât formele prin inhalare sau gastrointestinale. Un studiu al Vibrio cholerae a arătat că 1D5O este celule 10s; dar dacă acidul gastric este neutralizat cu bicarbonat, numărul de celule necesare pentru a provoca o infecție scade semnificativ.

Potența unei toxine este adesea exprimată ca DL50 (doză letală pentru 50% dintr-o populație de probă). De exemplu, DL50 pentru toxina botulină la șoareci este de 0,03 ng/kg; pentru toxina Shiga, 250 ng/kg; și enterotoxină stafilococică, 1350 ng/kg. Cu alte cuvinte, comparativ cu celelalte două toxine, este necesară o doză mult mai mică de toxină botulină pentru a provoca simptome.

Aderența

Aproape toți agenții patogeni au anumite mijloace de a se atașa de țesuturile gazdă la portalul lor de intrare. Pentru majoritatea agenților patogeni, acest atașament, numit aderență (sau aderență), este un pas necesar în patogenitate. (Desigur, nepatogenii au și structuri pentru atașare.) Atașarea dintre agent patogen și gazdă se realizează prin intermediul moleculelor de suprafață pe agentul patogen numite adezine sau liganzi care se leagă în mod specific la receptorii de suprafață complementari de pe celulele anumitor țesuturi gazdă (Figura 15.1). Adezinele pot fi localizate pe glicocalixul unui microbi sau pe alte structuri de suprafață microbiană, cum ar fi pili, fimbrie și flageli (vezi capitolul 4).

Majoritatea adezinelor de pe microorganismele studiate până acum sunt glicoproteine sau lipoproteine. Receptorii de pe celulele gazdă sunt de obicei zaharuri, cum ar fi manoza. Adezinele de pe diferite tulpini ale aceleiași specii de agent patogen pot varia ca structură. Celulele diferite ale aceleiași gazde pot avea, de asemenea, receptori diferiți, care variază ca structură. Dacă adezinele, receptorii sau ambii pot fi modificați pentru a interfera cu aderența, infecția poate fi adesea prevenită (sau cel puțin controlată).

Următoarele exemple ilustrează diversitatea adezinelor. Streptococcus mutans, o bacterie care joacă un rol cheie în cariile dentare, se atașează de suprafața dinților prin glicocaliciul său. O enzimă produsă de S. mutans, numită glucoziltransferază, transformă glucoza (derivată rem zaharoză sau zahăr de masă) într-o polizaharidă lipicioasă numită dextran, care formează glicocalixul. Celulele bacteriene Actinomyces au fimbrie care aderă la glicocaivx al S. mutans. Combinația de S. mutans, Actinomyces și dextran formează placa dentară și contribuie la apariția cariilor dentare (carii dentare; vezi capitolul 25, pagina 713).

Microbii au capacitatea de a se reuni în mase, de a se agăța de suprafețe și de a prelua și împărtăși nutrienții disponibili. Aceste imunități -)i, care constituie mase de microbi și produșii lor extracelulari care se pot atașa la SUI a ■ vii și nevii sunt numite biofilme (discutate mai detaliat în Capitolul 6, pagina 160). Exemplele de biofilme includ placa dentară de pe dinți, iqlgae de pe pereții piscinelor și reziduurile care se acumulează pe ușile de la duș. Un biofilm se formează atunci când nficrobii aderă la o anumită suprafață care este de obicei umedă și conține materie organică. Primii microbi care se atașează sunt de obicei bacterii. Odată ce aderă la suprafață, ey n ii tip și secretă un glicocalix care atașează în continuare bacteriile între ele și la suprafață (vezi Figura 6.5, pagina 161). În unele cazuri, biofilmele pot avea mai multe straturi și pot conține mai multe tipuri de microbi. Biofilmele reprezinta o alta metoda de aderenta si sunt importante pentru ca rezista la dezinfectanti si antibiotice. Această caracteristică este semnificativă, mai ales atunci când biofilmele colonizează structuri precum dinții, cateterele medicale, stenturile, valvele cardiace, componentele de înlocuire a șoldului și lentilele de contact. Placa dentară este de fapt un biofilm care se mineralizează în timp. Se estimează că biofilmele sunt implicate în 65% din toate infecțiile bacteriene umane.

Tulpinile enteropatogene de E. coli (cele responsabile de boli gastrointestinale) au adezine pe fimbrii care aderă numai la anumite tipuri de celule din anumite regiuni ale micii

. După aderare, Shige-ia și E. coli induc endocitoza mediată de receptor ca vehicul pentru a pătrunde în celulele gazdă și apoi se înmulțesc în ele (vezi Figura 25.7, pagina 718). Treponema pallidum, agentul cauzator al sifilisului, își folosește capătul conic ca un 1 ook pentru a se atașa de celulele gazdă. Listeria monocytogenes, care este meningită, avorturi spontane și nașteri morti, produce o adezină pentru un receptor specific de pe celulele gazdă. Neisseria gonorrhoeae, agentul cauzator al gonoreei, are, de asemenea, fimbrie care conțin adezine, care în acest caz permit atașarea la celulele cu receptori adecvați din tractul genito-urinar, ochi și faringe. Staphylococcus aureus, care poate provoca infecții ale pielii, se leagă de piele printr-un mecanism de aderență care seamănă cu atașarea virală (vezi capitolul 13).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Enumerați trei portaluri de intrare și descrieți modul în care microorganismele au acces prin fiecare. 15-1

DL50 a toxinei botulinice este de 0,03 ng/kg; DL50 a toxinei Salmonella este de 12 mg/kg. Care este toxina mai puternică? 15-2

Cum ar afecta un medicament care leagă manoza de celulele umane o bacterie patogenă? 15-3

Cum pătrund agenții patogeni bacterieni în apărarea gazdei

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

15-4 Explicați modul în care capsulele și componentele peretelui celular contribuie la patogenitate.

15-5 Comparați efectele coagulazelor, kinazelor, hialuronidazei și colagenazei.

15-6 Definiți și dați un exemplu de variație antigenică.

15-7 Descrieți modul în care bacteriile folosesc citoscheletul celulei gazdă pentru a intra în celulă. .

Deși unii agenți patogeni pot provoca daune la suprafața țesuturilor, majoritatea trebuie să pătrundă în țesuturi pentru a provoca boli. Aici vom lua în considerare câțiva factori care contribuie la capacitatea bacteriilor de a invada o gazdă.

Capsule

Amintiți-vă din capitolul 4 că unele bacterii fac ca glicocalixul să formeze capsule în jurul pereților lor celulari; această proprietate

crește virulența speciei. Capsula rezistă apărării gazdei prin afectarea fagocitozei, procesul prin care anumite celule ale corpului înghit și distrug microbii (vezi Chanter 16, pagina 460). Natura chimică a capsulei pare să împiedice celula fagocitară să adere la bacterie. Cu toate acestea, corpul uman poate produce anticorpi împotriva capsulei, iar atunci când acești anticorpi sunt prezenți pe suprafața capsulei, bacteriile încapsulate sunt ușor distruse prin fagocitoză.

O bacterie care își datorează virulența prezenței unei capsule de isaharide pc este Streptococcus pneumoniae, agentul cauzator al pneumoniei pneumococice (vezi Figura 24.12, pagina 693). Unele tulpini ale acestui organism au capsule, iar altele nu. Tulpinile cu capsule sunt virulente, dar tulpinile fără capsule sunt avirulente deoarece sunt susceptibile la fagocitoză. Alte bacterii care produc capsule legate de virulență sunt Klebsiella pneumoniae, un agent cauzator al pneumoniei bacteriene; Haemophilus influenzae, o cauză a pneumoniei și meningitei la copii; Bacillus anthracis, cauza antraxului; și Yersinia pestis, agentul cauzator al ciumei. Rețineți că capsulele nu sunt singura cauză a virulenței. Bacteriile nepatogene Mam' produc capsule, iar virulența unor agenți patogeni nu este legată de prezența unei capsule.

Componentele peretelui celular

Pereții celulari ai anumitor bacterii conțin substanțe chimice care contribuie la virulență. De exemplu, Streptococcus pyogenes produce o proteină rezistentă la căldură și la acid numită proteină M (vezi Figura 21.6, pagina 595). Această proteină se găsește atât pe suprafața celulei, cât și pe fimbrie. Proteina M mediază atașarea bacteriei la celulele epiteliale ale gazdei și ajută bacteria să reziste fagocitozei de către globulele albe. Proteina crește astfel virulența microorganismului. Imunitatea la S. pyogenes depinde de producerea de către organism a unui anticorp specific proteinei M. Neisseria gonorrhoeae crește în interiorul celulelor epiteliale și leucocitelor umane, aceste bacterii folosesc fimbrie și o proteină din membrana exterioară numită Opa pentru a se atașa de celulele gazdă. În urma atașării atât de către Opa, cât și de către fimbrie, celulele gazdă preiau bacteriile. (Bacteriile care produc Opa formează colonii optice pe mediile de cultură.) Lipidele ceroase (acidul micolic) care formează peretele celular al Mycobacterium tuberculosis crește, de asemenea, virulența prin rezistența la digestie de către fagocite și chiar se poate multiplica în interiorul fagocitelor.

Enzime

Se crede că virulența unor bacterii este ajutată de producția de enzime extracelulare (exoenzime) și substanțe înrudite. Aceste substanțe chimice pot digera materiale între celule și pot forma sau digera cheaguri de sânge, printre alte funcții.

Streptococul: dăunător sau util?

Louie, un bărbat de 56 de ani, se trezește în miezul nopții cu o durere arzătoare în piept. Are un atac de cord. Louie este dus de urgență la spital, unde familiei lui i se spune că are un blocaj la una dintre arterele coronare. După cum se raportează într-un articol anonim din 1899 din Jurnalul Asociației Medicale Americane, principala cauză a atacului de cord sunt cheaguri de sânge care blochează fluxul de sânge în arterele coronare (Figura A). Medicul lui Louie îl tratează pe Louie cu o injecție cu enzima streptokinaza pentru a dizolva blocajul.

Ashley, o fetiță de 4 luni, are de 4 zile simptome asemănătoare gripei, inclusiv oboseală și febră intermitentă, de grad scăzut. Acum piciorul ei stâng a devenit roșu și umflat și nu este vizibilă nicio puncție sau zgârietură. Părinții ei o duc la pediatru, care ordonă ca Ashley să fie internată în spital și să i se administreze antibiotice intravenoase. În ciuda tratamentului cu antibiotice, după 2 zile zona devine întunecată și apar vezicule pline de lichid (Figura B). Țesutul deteriorat blochează fluxul de sânge către piciorul ei stâng. Ashley este supusă unei fasciotomii (îndepărtarea țesutului conjunctiv peste mușchi) a piciorului stâng. Ashley are fasciita necrozanta cauzata de Streptococcus pyogenes. Distrugerea țesuturilor din 5. pyogenes poate avea loc cu o viteză de 2 cm de țesut pe oră — mult mai repede decât cresc bacteriile. Ce cauzează această răspândire rapidă?

În 1933, un cercetător pe nume Tillet a raportat că una dintre enzimele responsabile de răspândirea rapidă este streptokinaza. Streptokinaza digeră cheagul de fibrină pe care organismul îl folosește pentru a izola o infecție. El a găsit trei tulpini de S. pyogenes care produc această enzimă.

Ce au Louie și Ashley în comun?

În mod normal, organismul produce plasmină pentru a descompune cheaguri de sânge care nu sunt necesare. Streptokinaza

descompune precursorul corpului, plasminogenul, pentru a produce plasmină (Figura C). Atât Louie, cât și Ashley au fost afectați de streptokinază. Louie are o experiență pozitivă: enzima este folosită pentru a dizolva cheagul de sânge care blochează artera către inima lui. Ashley, însă, este afectată negativ: streptokinaza produsă de S. pyogenes a distrus țesutul din piciorul stâng.

În anii 1950, patru medici au raportat că au folosit streptokinaza pentru a trata cu succes blocajul arterelor coronare. Streptokinaza a devenit pilonul principal pentru digerarea cheagurilor de sânge când Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat utilizarea acesteia în 1982.

Streptokinaza este produsă comercial din Streptococcus eguisimilis H46A. Enzima trebuie purificată pentru a se asigura că nu sunt prezente toxinele. Izolarea genei streptokinazei a permis, de asemenea, ca enzima tc să fie produsă de E. coli recombinant.

Coagulazele sunt enzime bacteriene care coagulează (coagulează) fibrinogenul din sânge. Fibrinogenul, o proteină plasmatică produsă de ficat, este transformată de coagulaze în fibrină, firele care formează un cheag de sânge. Cheagul de fibrină poate proteja bacteria de fagocitoză și o poate izola de alte apărări ale gazdei. Coagulazele sunt produse de unii membri ai genului Staphylococcus; ele pot fi implicate în procesul de murdare a furunculelor produse de stafilococi. Cu toate acestea, unii stafilococi care nu produc coagulaze sunt încă virulenți. (Capsulele pot fi mai importante pentru virulența lor.)

Kinazele bacteriene sunt enzime bacteriene care descompun fibrina și astfel digeră cheagurile formate de organism pentru a izola infecția. Una dintre cele mai cunoscute kinaze este fibrinolizina (streptokinaza), " 1 Xl 1 ,s '■ °^uced de asemenea streptococi ca Streptococcus pyogenes. e caseta de mai sus. O altă kinază, stafilokinaza, este produsă de Staphylococcus aureus.

Hialuronidaza este o altă enzimă secretată de anumite bacterii precum streptococii. Hidrolizează acidul hialuronic, un tip de plly-sacchar.de care ține împreună anumite celule ale corpului, în special celulele din țesutul conjunctiv. Se crede că această acțiune de digerare este implicată în înnegrirea țesuturilor rănilor infectate și pentru a ajuta microorganismul să se răspândească de la locul său inițial de infecție. Hialuronidaza este produsă și de unele clostridii care provoacă gangrena gazoasă. Pentru uz terapeutic, hialuronidază poate fi amestecată cu un medicament pentru a promova răspândirea medicamentului printr-un țesut corporal.

O altă enzimă, colagenaza, produsă de mai multe specii o. Clostridium, facilitează răspândirea gangrenei gazoase. Colagenaza descompune colagenul proteic, care formează țesutul conjunctiv al mușchilor și al altor organe și țesuturi ale corpului.

Ca apărare împotriva aderării agenților patogeni la suprafețele mucoasei, organismul produce o clasă de anticorpi numită IgA... Iată câțiva agenți patogeni cu capacitatea de a produce enzime, numite proteaze IgA, care pot distruge acești anticorpi. N. gonorrhoeae are această capacitate, la fel ca și N. meningitidis, agentul cauzal al meningitei meningococice și alți microbi care infectează sistemul nervos central.

Variația antigenică

În capitolul 17 veți afla că imunitatea adaptivă (dobândită) se referă la un răspuns defensiv specific al organismului la o infecție sau la antigene. În prezența antigenelor, organismul produce proteine numite anticorpi, care se leagă de antigene și le inactivează sau le distrug. Cu toate acestea, unii agenți patogeni își pot modifica antigenele de suprafață, printr-un proces numit variație antigenică. Astfel, în momentul în care organismul declanșează un răspuns imun împotriva unui agent patogen, agentul patogen și-a modificat deja antigenele și nu este afectat de anticorpi. Unii microbi pot activa gene alternative, ducând la modificări antigenice. De exemplu, N. gonorrhoeae are mai multe copii ale genei care codifică Opa, rezultând celule cu antigeni diferiți și celule care exprimă antigeni diferiți în timp.

O gamă largă de microbi este capabilă de variație antigenică. Exemplele includ Influenzavirus, agentul cauzal al gripei (gripa); Neisseria gonorrhoeae, agentul cauzal al gonoreei; și Trypanosoma brucei gambiense (tri-pa'no-so-ma briis'e gam-be-ens'), agentul cauzal al tripanosomiazei africane (boala somnului). Vezi Figura 22.16, pagina 635.

Penetrarea în citoscheletul celulei gazdă

După cum sa menționat anterior, microbii se atașează la celulele gazdă prin adezine. Interacțiunea declanșează semnale în celula gazdă care activează factori care pot duce la intrarea unor bacterii. Mecanismul real este asigurat de citoscheletul celulei gazdă. Amintiți-vă din (capitolul 4) că citoplasma eucariotă are o structură internă complexă (citoscheletul), constând din filamente proteice numite microfilamente, filamente intermediare și microtubuli. O componentă majoră a citoscheletului este o proteină numită actină, care este folosită de unii microbi pentru a pătrunde în celulele gazdă și de către alții pentru a se deplasa prin și între celulele gazdă.

Ce sunt invaziile?

Tulpinile de Salmonella și E. coli intră în contact cu membrana plasmatică a celulei gazdă. Acest lucru duce la schimbări dramatice ale membranei la punctul de contact. Microbii produc proteine de suprafață numite invazina care rearanjează filamentele de actină din apropiere ale citoscheletului. De exemplu, atunci când S. typhimurium intră în contact cu o celulă gazdă, invazile microbilor fac ca aspectul membranei plasmatice a celulei gazdă să semene cu stropirea unei picături de lichid care lovește o suprafață solidă. Acest efect, numit ciufulirea membranei, este rezultatul perturbării citoscheletului celulei gazdă (Figura 15.2). Microbul se scufundă în volan și este înghițit de celula gazdă.

Odată ajunse în interiorul celulei gazdă, anumite bacterii, cum ar fi speciile Shigella și speciile Listeria, pot folosi actina pentru a se propulsa prin citoplasma celulei gazdă și de la o celulă gazdă la alta. „Condensarea actinei la un capăt al bacteriilor le propulsează prin citoplasmă. De asemenea, bacteriile intră în contact cu joncțiunile membranare care fac parte dintr-o rețea de transport între celulele gazdă. Bacteriile folosesc o glicoproteină numită cadherină, care unește joncțiunile, pentru a trece de la celulă la celulă.

„Studiul numeroaselor interacțiuni dintre microbi și citoscheletul celulei gazdă este un domeniu foarte intens de investigare a mecanismelor de virulență.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

1^ Ce funcție au în comun capsulele și proteinele M? 15-4 1^ V-ați aștepta ca o bacterie să producă coagulază și kinază simultan? 15-5

Multe vaccinuri oferă ani de protecție împotriva unei boli. De ce vaccinul antigripal nu oferă mai mult de câteva luni de protecție? 15-6

Cum provoacă E. coli ciufulirea membranei? 15-7

Cum agenții patogeni bacterieni deteriorează celulele gazdă

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

15-8 Descrieți funcția sideroforilor.

15-9 Oferiți un exemplu de daune directe și comparați acest lucru cu producția de toxine.

15-10 Contrastați natura și efectele exotoxinelor și endotoxinelor.

15-11 Subliniază mecanismele de acțiune ale toxinelor AB, toxinelor care perturbă membrana și superantigenelor. Clasificați toxina difterice, toxina eritrogenă, toxina botulină, toxina tetanica, enterotoxina Vibrio și enterotoxina stafilococică.

15-12 Identificați importanța testului LAL.

15-13 Folosind exemple, descrieți rolurile plasmidelor și ale lizogeniei în patogenitate.

Când un microorganism invadează un țesut al corpului, inițial întâlnește fagocite ale gazdei. Dacă fagocitele reușesc să distrugă invadatorul, gazda nu va mai fi deteriorată. Dar dacă agentul patogen învinge apărarea gazdei, atunci microorganismul poate deteriora celulele gazdă în patru moduri de bază: (1) prin utilizarea nutrienților gazdei; (2) prin producerea de pagube directe în imediata vecinătate a invaziei; (3) prin producerea de toxine, transportate de sânge și limfă, care dăunează locurilor îndepărtate de locul invaziei inițial; și (4) prin inducerea reacțiilor de hipersensibilitate. Acest al patrulea mecanism este analizat în detaliu în Capitolul 19. Pentru moment, vom discuta doar primele trei mecanisme.

Utilizarea nutrienților gazdei: Siderofori

Irenul este necesar pentru creșterea majorității bacteriilor patogene. Cu toate acestea, concentrația de fier liber în corpul uman este destul de scăzută, deoarece cea mai mare parte a fierului este strâns legată de proteinele de transport ale fierului, cum ar fi lactoferina, transferrina și feritina, precum și hemoglobina. Acestea sunt discutate mai detaliat în Capitolul 16. Pentru a obține fier liber, unii agenți patogeni secretă proteine numite siderofori (Figura 15.3). Atunci când un agent patogen are nevoie de fier, sideroforii sunt eliberați în mediu, unde iau fierul de proteinele de transport ale fierului, legând fierul și mai strâns. Odată format complexul fier-siderofor, acesta este preluat de receptorii siderofori de pe suprafața bacteriană. Apoi fierul este adus în bacterie. În unele cazuri, fierul este eliberat din complex pentru a intra în bacterie; în alte cazuri, fierul intră ca parte a complexului.

Ca o alternativă la achiziționarea fierului de către siderofori, unii agenți patogeni au receptori care se leagă direct la proteinele de transport al fierului și la hemoglobină. Apoi acestea sunt luate în bacterie direct împreună cu fierul de călcat. De asemenea, este posibil ca unele bacterii să producă toxine (descrise pe scurt) atunci când nivelul de fier este scăzut. Toxinele ucid celulele gazdă, eliberându-le fierul și astfel făcându-l disponibil bacteriilor.

Daune directe

Odată ce agenții patogeni se atașează la celulele gazdă, aceștia pot provoca daune directe, deoarece agenții patogeni folosesc celula gazdă pentru nutrienți și produc deșeuri. Pe măsură ce agenții patogeni metabolizează și se înmulțesc în celule, celulele se rup de obicei. Mulți virusuri și unele bacterii intracelulare și protozoare care cresc în celulele gazdă sunt eliberate atunci când celula gazdă se rupe. După eliberarea lor, agenții patogeni care rup celulele se pot răspândi în alte țesuturi în număr și mai mare. Unele bacterii, cum ar fi E. coli, Shigella, Salmonella și Neisseria gonorrhoeae, pot induce celulele epiteliale gazdă să le înghită printr-un proces care seamănă cu fagocitoza. Acești agenți patogeni pot perturba celulele gazdă pe măsură ce trec și apoi pot fi extrudați din celulele gazdă printr-un proces de fagocitoză inversă, permițându-le să intre în alte celule gazdă. Unele bacterii pot pătrunde și în celulele gazdă prin excretarea enzimelor și prin propria motilitate; o astfel de penetrare poate deteriora celula gazdă. Cele mai multe daune cauzate de bacterii, totuși, sunt cauzate de toxine, 0' Animații Factori de virulență: țesuturi penetrante ale gazdei, ascunderea de apărările gazdei, agenți patogeni enterici

Producția de toxine

Toxinele sunt substanțe otrăvitoare care sunt produse de anumite microorganisme. Ele sunt adesea factorul principal care contribuie la proprietățile patogene ale acelor microbi. Capacitatea microorganismelor de a produce toxine se numește toxigenitate. Toxinele transportate de sânge sau limfă pot provoca efecte grave și uneori fatale. Unele toxine produc febră, cardiovasculare

Caz clinic

Dr. Santos suspectează sindromul toxic al segmentului anterior I ASS), care este o reacție la o toxină sau altă substanță chimică. TASS este cauzată de (1) substanțe chimice de pe instrumentele chirurgicale, rezultate din curățarea necorespunzătoare sau insuficientă; (2) produse introduse în ochi în timpul intervenției chirurgicale, cum ar fi spălarea

■ i'■ ons; sau (3) alte substanțe care intră în ochi în timpul sau după intervenția chirurgicală, cum ar fi unguentele topice sau talcul din mănușile chirurgicale.

De ce suspectează dr. Santos o intoxicație și nu o infecție?

436

Mecanisme ale exotoxinelor și endotoxinelor

ootains

Exotoxinele sunt proteine produse în interiorul bacteriilor patogene, cel mai frecvent bacterii gram-pozitive, ca parte a creșterii și metabolismului lor. Exotoxinele sunt apoi secretate în mediul înconjurător în timpul fazei de log.

CEPTE-CHEIE

Toxinele sunt de două tipuri generale: exotoxine și endotoxine. Toxinele bacteriene pot provoca leziuni celulelor gazdă.

Toxinele pot declanșa un răspuns inflamator la gazdă, precum și pot activa sistemul complementului.

Unele bacterii gram-negative pot elibera cantități mici de endotoxm, care pot stimula imunitatea naturală.

tulburări, diaree și șoc. De asemenea, toxinele pot inhiba sinteza proteinelor, pot distruge celulele sanguine și vasele de sânge și pot perturba sistemul nervos provocând spasme. Din cele aproximativ 220 de toxine bacteriene cunoscute, aproape 40% provoacă boli prin deteriorarea membranelor celulelor eucariote. Termenul de toxemie se referă la prezența toxinelor în sânge. Toxinele sunt de două tipuri generale, în funcție de poziția lor față de celula microbiană: exotoxine și endotoxine.

Exotoxine

Exotoxinele sunt produse în interiorul unor bacterii ca parte a creșterii și metabolismului lor și sunt secretate de bacterie în mediul înconjurător sau eliberate după liză (Figura 15.-a). Exotoxinele sunt proteine, iar multe sunt enzime care catalizează doar anumite reacții biochimice. Datorită naturii enzimatice a majorității exotoxinelor, chiar și cantitățile mici sunt destul de dăunătoare, deoarece pot acționa din nou și din nou. Bacteriile care produc exotoxine pot fi gram-pozitive sau gram-negative, genele pentru majoritatea (poate toate) exotoxine sunt transportate pe plasmidele bacteriene sau fagi. Deoarece exotoxinele sunt solubile în fluidele corporale, ele pot difuza cu ușurință în sânge și sunt transportate rapid în tot organismul.

Exotoxinele acționează prin distrugerea anumitor părți ale celulelor gazdei sau prin inhibarea anumitor funcții metabolice. Ele sunt foarte specifice în efectele lor asupra țesuturilor corpului. Exotoxinele sunt printre cele mai letale substanțe cunoscute. Doar 1

mg de exotoxină botulină este suficient pentru a ucide 1 milion de cobai. Din fericire, doar câteva specii bacteriene produc astfel de exotoxine puternice.

Bolile cauzate de bacteriile care produc exotoxine sunt adesea cauzate de cantități mici de exotoxine, nu de bacteriile în sine. Exotoxinele sunt cele care produc semnele și simptomele specifice bolii. Astfel, exotoxinele sunt specifice bolii. De exemplu, botulismul se datorează de obicei ingerării exotoxinei, nu unei infecții bacteriene. La fel, intoxicația alimentară cu stafilococ este o intoxicație, nu o infecție.

Organismul produce anticorpi numiți antitoxine care oferă imunitate la exotoxine. Când exotoxinele sunt inactivate de căldură sau de formaldehidă, iod sau alte substanțe chimice, ele nu mai provoacă boala, dar pot încă stimula organismul să producă antitoxine. Astfel de exotoxine modificate sunt toxoide. Când toxoizii sunt injectați în organism ca vaccin, ele stimulează producția de antitoxine, astfel încât să fie produsă imunitatea. Difteria și tetanosul pot fi prevenite prin vaccinarea cu toxoid.

Denumirea exotoxinelor Exotoxinele sunt denumite pe baza mai multor caracteristici. Unul este tipul de celulă gazdă care este atacată. De exemplu, neurotoxinele atacă celulele nervoase, cardiotoxinele atacă celulele inimii, hepatotoxinele atacă celulele hepatice, leucotoxinele atacă leucocitele, enterotoxinele atacă mucoasa tractului gastrointestinal, iar citotoxinele atacă o mare varietate de celule. Unele exotoxine sunt numite după bolile cu care sunt asociate. Exemplele includ toxina difterice (cauza difteriei) și toxina tetanica (cauza tetanosului). Alte exotoxine sunt numite după bacteria specifică care le produce, de exemplu, toxina botulină (Clostridium botulinum) și enterotoxina Vibrio (Vibrio cholerae).

Tipuri de exotoxine Exotoxine sunt împărțite în trei tipuri principale pe baza structurii și funcției lor: (1) toxine AB, (2) toxine care perturbă membrana și (3) superantigene.

Toxinele AB Toxinele AB au fost primele toxine care au fost studiate intens și sunt numite astfel deoarece constau din două părți desemnate A și B, ambele fiind polipeptide. Majoritatea exotoxinelor sunt toxine AB. Partea A este componenta activă (enzimă), iar partea B este componenta de legare. Un exemplu de toxină AB este toxina difterice, care este ilustrată în Figura 15.5.

O În primul pas, toxina AB este eliberată din bacterie.

O Componenta B se atașează la un receptor al celulei gazdă.

@ Membrana plasmatică a celulei gazdă se invaginează (se pliază spre interior) în punctul în care exotoxina AB și receptorul plasmatic intră în contact, iar exotoxina intră în celulă prin endocitoză mediată de receptor.

0 Exotoxina A-3 și receptorul sunt închise de o porțiune ciupită a membranei.

Componentele AB ale exotoxinei se separă. Componenta A modifică funcția celulei gazdă, adesea prin inhibarea sintezei proteinelor. Componenta B este eliberată din celula gazdă, iar receptorul este introdus în membrana plasmatică pentru reutilizare.

' ' ~ **xinele Toxine care perturbă membrana*

provoacă ysis celulelor gazdă prin distrugerea membranelor lor plasmatice.

1 s prin formarea canalelor proteice în membrana plasmatică, altele perturbă porțiunea fosfolipidă a mem ranei. Exotoxina de liză celulară a Staphylococcus aureus este un exemplu de exotoxină care formează canale proteice, în timp ce

cel al Clostridium perfringens este un exemplu de exotoxină care perturbă fosfolipidele. Toxinele care perturbă membrana contribuie la virulență prin uciderea celulelor gazdă, în special fagocitelor, și ajutând la evacuarea bacteriilor din sacii din fagocite (fagozomi) în citoplasma celulei gazdă.

Toxinele care perturbă membrana care ucid leucocitele fagocitare (globulele albe) se numesc leucocidine. Acţionează prin formarea canalelor proteice. Leucocidinele sunt active și împotriva macrofagelor, fagocite prezente în țesuturi. Majoritatea leucocidinelor sunt produse de stafilococi și streptococi. Deteriorarea fagocitelor scade rezistența gazdei. Toxinele care perturbă membrana care distrug eritrocitele (globulele roșii), tot prin formarea de canale proteice, se numesc hemolisine. Producătorii importanţi de hemolizine includ stafilococii și streptococii.

. yșinurile produse de streptococi se numesc streptolizine. Un fel, numit streptolizină O (SLO), este numit astfel deoarece este inactivat de oxigenul atmosferic. Un alt tip de streptolizină se numește streptolizină S (SLS) deoarece este stabilă într-un mediu cu oxigen. Ambele streptolizine pot provoca liza nu numai a globulelor roșii, ci și a globulelor albe (a căror funcție este de a ucide streptococii) și a altor celule din organism.

Superantigenele Superantigenele sunt antigene care provoacă un răspuns imun foarte intens. Sunt proteine bacteriene. Printr-o serie de interacțiuni cu diferite celule ale sistemului imunitar, superantigenele stimulează nespecific proliferarea celulelor imune numite celule T. Aceste celule sunt tipuri de globule albe (limfocite) care acționează împotriva organismelor și țesuturilor străine (transplante) și reglează activarea și proliferarea altor celule ale sistemului imunitar. Ca răspuns la superantigene, celulele T sunt stimulate să elibereze cantități enorme de substanțe chimice numite citokine. Citokinele sunt molecule proteice mici produse de diferite celule ale corpului, în special celulele I, care reglează răspunsurile imune și mediază

comunicarea de la celulă la celulă (vezi Capitolul 17, pagina 495). Nivelurile excesiv de ridicate de citokine eliberate de celulele T intră în fluxul sanguin și dau naștere la o serie de simptome, inclusiv febră, greață, vărsături, diaree și uneori șoc și chiar moarte. Superantigenele bacteriene includ toxinele stafilococice care provoacă intoxicații alimentare și sindromul de șoc toxic.

Exotoxine reprezentative În continuare vom descrie pe scurt câteva dintre cele mai notabile exotoxine (antitoxinele vor fi discutate în continuare în Capitolul 18).

Toxina difterică Corynebacterium diphtheriae produce toxina difteric numai atunci când este infectată de un fag lizogen care poartă gena tox. Această citotoxină inhibă sinteza proteinelor în celulele eucariote. Face acest lucru folosind un mecanism de toxină AB (vezi Figura 15.5).

Toxine eritrogenice Streptococcus pyogenes are materialul genetic pentru a sintetiza trei tipuri de citotoxine, denumite A, B și C. Aceste toxine eritrogenice (eritro = redo, gen = producătoare) sunt superantigene care afectează membranele plasmatice ale capilarelor □□ oc de sub piele și produc o erupție roșie a pielii. Scarlatina, cauzată de exotoxinele S. pyogenes, poartă numele acestei erupții cutanate caracteristice.

Toxina lotulinica Toxina botulinica este produsa de Clostridium botulinum. Deși producția de toxine este asociată cu germinarea endosporilor și creșterea celulelor vegetative, puțin din toxină apare în mediu până când este eliberată prin liză târziu în creștere. Toxina botulinica este o neurotoxina AB; actioneaza la nivelul jonctiunii neuromusculare (jonctiunea dintre celulele nervoase si celulele musculare) si previne transmiterea impulsurilor de la celula nervoasa la muschi. Toxina realizează acest lucru prin legarea de celulele nervoase și inhibarea eliberării unui neurotransmițător numit acetilcolină. Ca urmare, toxina botulinica provoaca paralizie in care tonusul muscular este lipsit (paralizie flasca). C. botulinum produce mai multe tipuri diferite de toxină botulină și fiecare posedă o potență diferită.

Toxina tetanica Clostridium tetani produce neurotoxina tetanica, cunoscuta si sub denumirea de tetanospasmina. Această toxină AB ajunge la sistemul nervos central și se leagă de celulele nervoase care controlează contracția diferiților mușchi scheletici. Aceste celule nervoase transmit în mod normal impulsuri inhibitoare care previn contracțiile aleatorii și termină contracțiile finalizate. Legarea tetanospasminei blochează această cale de relaxare (vezi capitolul 22, pagina 621). Rezultatul sunt contracții musculare necontrolabile, producând simptomele convulsive (contracții spasmodice) ale tetanosului sau „maxilar”.

Enterotoxina Vibrio Vibrio cholerae produce o enterotoxina AB numita toxina holerica. Subunitatea B se leagă de celulele epiteliale, iar subunitatea A face ca celulele să secrete cantități mari de fluide și electroliți (ioni). Contracțiile musculare normale sunt perturbate, ducând la diaree severă care poate fi însoțită de vărsături. Enterotoxina termolabila (numita asa deoarece este mai sensibila la caldura decat

majoritatea toxinelor), produsa de unele tulpini de E. coli, are o actiune identica cu cea a enterotoxinei Vibrio.

Enterotoxina stafilococică Staphylococcus aureus produce un superantigen care afectează intestinele în același mod ca enterotoxina Vibrio. O tulpină de S. aureus produce, de asemenea, un superantigen care are ca rezultat simptomele asociate cu sindromul de șoc toxic (vezi capitolul 21, pagina 594). Un rezumat al bolilor produse de exotoxine este prezentat în Tabelul 15.2.

Endotoxine

Endotoxinele diferă de exotoxine în mai multe moduri. Endotoxinele fac parte din porțiunea exterioară a peretelui celular al bacteriilor gram-negative (figura 15.4). Amintiți-vă din capitolul 4 că bacteriile gram-negative au o membrană exterioară care înconjoară stratul de peptidoglican al peretelui celular. Această membrană exterioară constă din lipoproteine, fosfolipide și lipopolizaharide (LPS)

Macrofag

Bacterie

Un macrofag ingerează o bacterie gram-negativă.

Bacteria este degradată în vacuola, eliberând endotoxine care induc macrofagele să producă citokine IL-1 și TNF-a.

T; Citokinele sunt eliberate în fluxul sanguin de către macrofage, prin care se deplasează către hipotalamusul creierului.

(£?) Citokinele induc hipotalamusul să producă prostaglandine, care resetează „termostatul” corpului la o temperatură mai ridicată, producând febră.

Figura 15.6 Endotoxine și răspunsul pirogenic. Mecanismul propus prin care endotoxinele provoacă febră.

Ce este o endotoxina?

(vezi Figura 4.13c, pagina 85). Porțiunea lipidică a LPS, numită lipidă A, este endotoxina. Astfel, endotoxinele sunt lipopolizaharide, în timp ce exotoxinele sunt proteine.

Endotoxinele sunt eliberate atunci când bacteriile gram-negative mor și pereții lor celulari suferă liză, eliberând astfel endotoxina. (Endotoxinele sunt de asemenea eliberate în timpul înmulțirii bacteriene.) Antibioticele utilizate pentru tratarea bolilor cauzate de bacteriile gram-negative pot liza celulele bacteriene; această reacție eliberează endotoxina și poate duce la o agravare imediată a simptomelor, dar starea se îmbunătățește de obicei pe măsură ce endotoxina se descompune. Endotoxinele își exercită efectele stimulând macrofagele să elibereze citokine în concentrații foarte mari. La aceste niveluri, citokinele sunt toxice. Toate endotoxinele produc aceleași semne și simptome, indiferent de specia de microorganism, deși nu în același grad. Acestea includ frisoane, febră, slăbiciune, dureri generalizate și, în unele cazuri, șoc și chiar moarte. Endotoxinele pot induce, de asemenea, avort spontan.

O altă consecință a endotoxinelor este activarea proteinelor de coagulare a sângelui, determinând formarea de mici cheaguri de sânge. Aceste cheaguri de sânge obstrucționează capilarele, iar scăderea aportului de sânge care rezultă induce moartea țesuturilor. Această afecțiune este denumită coagulare intravasculară diseminată (DIC).

Se crede că febra (răspunsul pirogen) cauzată de endotoxine apare așa cum este descris în Figura 15.6.

Bacteriile Gram-negative sunt ingerate de fagocite.

Pe măsură ce bacteriile sunt degradate în vacuole, LPS-urile peretelui celular bacterian sunt eliberate. Aceste endotoxine determină macrofagele să producă citokine numite interleukină-1 (IL-1), numite anterior pirogen endogen și factor de necroză tumorală alfa (TNF-a).

0 Citokinele sunt transportate prin sânge către hipotalamus, un centru de control al temperaturii din creier.

>O Citokinele induc hipotalamusul să elibereze lipide numite prostaglandine, care resetează termostatul din hipotalamus la o temperatură mai ridicată. Rezultatul este o febră.

Moartea celulelor bacteriene cauzată de liză sau antibiotice poate produce și febră prin acest mecanism. Atât aspirina, cât și acetaminofenul reduc niciodată prin inhibarea sintezei prostaglandinelor. (Funcția febrei în organism este discutată în capitolul 16, pagina 466.)

Șocul se referă la orice scădere a tensiunii arteriale care pune viața în pericol. Șocul cauzat de bacterii se numește șoc septic. Bacteriile Gram-nega vii provoacă șoc endotoxic. Ca și febra, șocul produs de endotoxine este legat de secreția unei citokine de către macrofage. Agocitoza pH a bacteriilor gram-negative determină fagocitele să secrete factor de necroză tumorală (TNF), numit uneori i hecf in. f NF se leagă de multe țesuturi din organism și le modifică metabolismul în mai multe moduri. Un efect al TNF este afectarea capilarelor sanguine; permeabilitatea lor este crescută și pierd cantități mari de lichid. Rezultatul este o scădere a tensiunii arteriale care duce la șoc. Tensiunea arterială scăzută are efecte grave asupra rinichilor, plămânilor și tractului gastro-intestinal. În plus, prezența bacteriilor gram-negative precum Haemophilus influenzae tip b în lichidul cefalorahidian determină eliberarea de IL-1 și TNF. Furtunul, la rândul său, provoacă o slăbire a barierei hematoencefalice care protejează în mod normal sistemul nervos central de infecții. Bariera slăbită lasă fagocitele să intre, dar aceasta lasă și mai multe bacterii să intre din sânge. În Statele Unite, 750.000 de cazuri de șoc septic apar în fiecare an. O treime dintre pacienți mor în decurs de o lună și aproape jumătate mor în decurs de 6 luni.

. i otoxinele nu promovează formarea de anioxine eficiente împotriva componentei carbohidrate a unei endotoxine.

Se produc anticorpi, dar tind să nu contracareze efectul toxinei; uneori, de fapt, îi sporesc efectul.

Microorganismele reprezentative care produc endotoxine sunt Salmonella typhi (agentul cauzator al febrei tifoide), Proteus spp. (frecvent agenții cauzali ai infecțiilor tractului urinar) și Neisseria meningitidis (agentul cauzator al meningitei meningococice).

Este important să aveți un test sensibil pentru a identifica prezența endotoxinelor în medicamente, dispozitive medicale și fluide corporale. Materialele care au fost sterilizate pot conține endotoxine, chiar dacă nu pot fi cultivate bacterii din acestea. Un astfel de test de laborator se numește testul Limulus amebocyte lysate (LAL), care poate detecta chiar și cantități mici de endotoxină. Hemolimfa (sângele) crabului potcoavă de pe coasta Atlanticului, Limulus polyphemus, conține celule albe din sânge numite amebocite, care au cantități mari de proteină (lizat) care provoacă coagularea. În prezența endotoxinei, amebocitele din hemolimfa crabului lizează și își eliberează proteina de coagulare. Cheagul

de gel rezultat (precipitatul) este un test pozitiv pentru prezența endotoxinei. Gradul de reacție este măsurat folosind un spectrofotometru (vezi Figura 6.21, pagina 176).

Tabelul 15.3 compară exotoxine și endotoxine. Animații Factori de virulență: Exotoxine, Endotoxine

Plasmide, lizogenie și patogenitate

Amintiți-vă din capitolele 4 (pagina 94) și 8 (pagina 235) că plasmidele sunt molecule de ADN mici, circulare, care nu sunt conectate la cromozomul bacterian principal și sunt capabile de replicare independentă. Un grup de plasmide, numiti factori R (rezistență), este responsabil pentru rezistența unor microorganisme la antibiotice. În plus, o plasmidă poate transporta informațiile care determină patogenitatea unui microbi. Exemple de factori de virulență care sunt codificați de genele plasmide sunt neurotoxina tetanica, enterotoxina termolabilă și enterotoxina stafilococică. Alte exemple sunt dextrasucraza, o enzimă produsă de Streptococcus mutans care este implicată în carii dentare; adezine și coagulază

Caz clinic

O infecție nu s-ar fi putut întâmpla atât de repede; infecțiile durează de obicei 3 până la 4 zile pentru a arăta simptomele. Dr. Santos verifică pentru a se asigura că autoclava folosită pentru sterilizarea echipamentului oftalmic funcționează normal, s-a folosit un antiseptic topic cu iod de unică folosință și a fost folosit un nou vârf steril pentru extracția corneei pentru fiecare pacient. Atât epinefrina folosită în timpul intervenției chirurgicale, cât și soluția enzimatică pentru baia cu ultrasunete folosită pentru curățarea instrumentarului chirurgical sunt sterile, iar în fiecare intervenție chirurgicală au fost utilizate medicamente cu numere de lot diferite. Dr. Santos știe că toxina trebuia să fi venit de undeva sau de ceva legat de operații. Chiar dacă soluția enzimatică este sterilă, dr. Santos o trimite la un laborator pentru un test LAL.

De ce trimite Dr. Santos soluția enzimatică pentru un test LAL?

430 436 442 44 446 produs de Staphylococcus aureus; și un tip de fimbrie specific tulpinilor enteropatogene de E. coli.

<n Capitolul 13, am observat că unii bacteriofagi (virusuri care infectează bacteriile) își pot încorpora ADN-ul în cromozomul bacterian, devenind un profag și, astfel, rămân latenți (nu provoacă liza bacteriei). O astfel de stare se numește lizogenie și se spune că celulele care conțin un profag sunt lizogenice. Un rezultat al 1 ysogeniei este că celula bacteriană gazdă și descendenții ei pot prezenta noi proprietăți codificate de ADN-ul bacteriofag. O astfel de modificare a caracteristicilor unui microb din cauza unui profag se numește conversie lizogenă. Ca rezultat al conversiei lizogene, bacte. Celula iala este imuna la infectia cu acelasi tip de fag. Într-o Idiție, celulele izogenice sunt de importanță medicală, deoarece unele patogeneze bacteriene sunt cauzate de profagii pe care le conțin.

Printre genele bacteriofage care contribuie la patogenitate se numără genele pentru toxina difterice, toxinele eritrogenice, enterotoxina stafiococică și toxina pirogenă, neurotoxina botulină și capsula produsă de Streptococcus pneumoniae. Gena sau toxina Shiga din E. coli 0157 este codificată de genele fagilor. Tulpinile patogene de Vibrio cholerae poartă fagi lizogeni. Aceste v" pot transmite gena toxinei holera la tulpini nepatogene de V. cholerae, crescând numărul bacteriilor patogene.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

jX Ce valoare au sideroforii? 15-8

Cum diferă toxigenitatea de daune directe? 15-9

Diferențiază o exotoxină de o endotoxină. 15-10 •

JX Toxiinfecțiile alimentare pot fi împărțite în două categorii: infecție alimentară și: intoxicație alimentară. Pe baza producției de toxine de către Sacteria, explicați diferența dintre aceste două categorii. 15-11 Apa de spălare care conține Pseudomonas a fost sterilizată și utilizată pentru spălarea cateterelor cardiace. Trei pacienți au dezvoltat febră, frisoane și hipotensiune în urma cateterismului cardiac. Apa si

■ eterii erau sterili. De ce au manifestat pacienții aceste reacții?

Cum ar fi trebuit să fie testată apa? 15-12

Cum poate lizogenia să transforme E. coli în mod normal inofensiv într-un agent patogen? 15-13

Proprietățile patogene ale virusurilor

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

15-14 Enumerați nouă efecte citopatice ale infecțiilor virale

Proprietățile patogene ale virușilor depind de accesul acestora la o gazdă, de sustragerea apărării gazdei și apoi de a provoca deteriorarea sau moartea celulei gazdă în timp ce se reproduc.

Mecanisme virale pentru evitarea apărării gazdei

Virușii au o varietate de mecanisme care le permit să evite distrugerea de către răspunsul imun al gazdei (vezi Capitolul 17, pagina 489). De exemplu, virușii pot pătrunde și crește în interiorul celulelor gazdă, unde componentele sistemului imunitar nu le pot ajunge. Virușii au acces la celule deoarece au locuri de atașare pentru receptori pe celulele lor țintă. Când un astfel de site de atașare este adus împreună cu un receptor adecvat, virusul se poate lega și poate pătrunde în celulă. Unii viruși au acces la celulele gazdă deoarece locurile lor de atașare imită substanțe utile acestor celule. De exemplu, locurile de atașare ale virusului

rabiei pot imita neurotransmițătorul acetilcolină. Ca rezultat, virusul poate intra în celula gazdă împreună cu neurotransmițătorul.

Virusul SIDA (HIV) merge mai departe, ascunzându-și locurile de atașare de răspunsul imun și atacând direct componentele sistemului imunitar. Ca majoritatea virusurilor, HIV este specific celulei; adică atacă numai anumite celule ale corpului. HIV atacă numai acele celule care au un marker de suprafață numit proteina (1)4, dintre care majoritatea sunt celule ale sistemului imunitar numite celule T (limfocite T). Locurile de legare la HIV sunt complementare proteinei CD4. Suprafața virusului este pliată pentru a forma creste și văi, iar locurile de legare a HIV sunt situate pe podelele văilor. Proteinele CD4 sunt suficient de lungi și suficient de subțiri pentru a ajunge la aceste locuri de legare, în timp ce moleculele de anticorpi produse împotriva HIV sunt prea mari pentru a intra în contact cu situsurile. Ca urmare, este dificil pentru acești anticorpi să distrugă HIV.

Efectele citopatice ale virusurilor

Infecția unei celule gazdă cu un virus animal ucide de obicei celula gazdă (vezi Capitolul 13, pagina 380). Moartea poate fi cauzată de acumularea unui număr mare de virusuri în multiplicare, de efectele proteinelor virale asupra permeabilității membranei plasmatice a celulei gazdă sau de inhibarea ADN-ului gazdă, ARN-ului sau sintezei proteinelor. Efectele vizibile ale infecției virale sunt cunoscute ca efecte citopatice (CPE). Acele efecte citopatice care au ca rezultat moartea celulelor se numesc efecte citocide; cele care au ca rezultat deteriorarea celulelor, dar nu moartea celulelor se numesc efecte noncitocide. CPE-urile sunt folosite pentru a diagnostica multe infecții virale.

Efectele citopatice variază în funcție de virus. O diferență este punctul din ciclul infecției virale în care apar efectele. Unele infecții virale duc la modificări precoce ale celulei gazdă; în alte infecții, modificările nu se văd decât într-un stadiu mult mai târziu. Un virus poate produce unul sau mai multe dintre următoarele efecte citopatice:

La un moment dat al înmulțirii lor, virusurile citocide determină oprirea sintezei macromoleculare în celula gazdă. Unii virusuri, cum ar fi virusul herpes simplex, opresc ireversibil mitoza.

Când un virus citocid infectează o celulă, determină lizozomii celulei să-și elibereze enzimele, ducând la distrugerea conținutului intracelular și la moartea celulei gazdă.

Corpii de incluziune sunt granule găsite în citoplasma sau nucleul unor celule infectate (Figura 15.7a). Aceste granule sunt uneori părți virale - acizi nucleici sau proteine în proces de asamblare în virioni. Granulele variază ca mărime, formă și proprietăți de colorare, în funcție de virus. Corpurile de incluziune se caracterizează prin capacitatea lor de a colora cu o colorare acidă (acidofilă) sau cu o colorare bazică (bazofilă).

() Alți corpi de incluziune apar în locurile de sinteză virală anterioară, dar nu conțin viruși asamblați sau componente ale acestora. Corpurile de incluziune sunt importante deoarece

prezența lor poate ajuta la identificarea virusului care provoacă o infecție. De exemplu, în cele mai multe cazuri, virusul rabiei produce corpi de incluziune (corpi Negri) în citoplasma celulelor nervoase, iar prezența lor în țesutul cerebral al animalelor suspectate de turbare a fost folosită ca un instrument de diagnosticare pentru rabie. Corpurile de incluziune de diagnosticare sunt, de asemenea, asociate cu virusul rujeolei, virusul vaccinia, virusul variolei, virusul herpes și adenovirusurile.

Uneori, mai multe celule infectate adiacente fuzionează pentru a forma o celulă multinucleată foarte mare numită syncytium (Figura 15.7b). Astfel de celule gigantice sunt produse din infecții cu viruși care provoacă boli, cum ar fi rujeola, oreionul și răceala comună.

Unele infecții virale duc la modificări ale funcțiilor celulei gazdă fără modificări vizibile ale celulelor infectate. De exemplu, când virusul rujeolic se atașează de receptorul său numit CD46, CD46 determină celula să reducă producția.

a unei substanțe imunitare numită IL-12, reducând cea a gazdei

capacitatea de a lupta împotriva infecției. Vezi caseta din Capitolul 17, pagina 499.

Unele celule infectate cu virus produc substanțe numite interferoni. Infecția virală determină celulele să producă interferoni, dar ADN-ul celulei gazdă codifică de fapt interferonul. Acest lucru protejează celulele vecine neinfectate de infecția virală. (Interferonii vor fi discutați în continuare în capitolul 16, pagina 471.)

Multe infecții virale induc modificări antigenice pe suprafața celulelor infectate. Aceste modificări antigenice provoacă un răspuns anticorp al gazdei împotriva celulei infectate și, astfel, vizează celula pentru distrugerea de către sistemul imunitar al gazdei.

Unii virusuri induc modificări cromozomiale în celula gazdă. De exemplu, unele infecții virale duc la leziuni cromozomiale ale celulei gazdă, cel mai adesea ruperea cromozomiale. Frecvent, oncogenele (genele cauzatoare de cancer) pot fi contribuite sau activate de un virus.

Majoritatea celulelor normale încetează să crească in vitro atunci când se apropie de o altă celulă, fenomen cunoscut sub numele de inhibiție de contact. Virușii capabili să provoace cancer transformă celulele gazdă, așa cum sa discutat în capitolul 13. Transformarea are ca rezultat o celulă anormală, în formă de fus, care nu recunoaște inhibarea contactului (Figura 15.8). Pierderea inhibiției contactului are ca rezultat creșterea nereglementată a celulelor.

Câteva virusuri reprezentative care provoacă efecte citopatice sunt prezentate în Tabelul 15.4. În partea a patra a cărții vom discuta mai detaliat proprietățile patologice ale virușilor.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Definiți efectele citopatice și dați cinci exemple. 15-14

Caz clinic

Chiar și materialele sterile pot conține endotoxine. Rezultatele revin din laborator: soluția din baia cu ultrasunete este pozitivă pentru endotoxine. Bacteriile Gram-negative precum Burkholderia care se găsesc în rezervoarele lichide și în mediile umede pot coloniza conductele de apă (vezi figura) și, la rândul lor, recipientele de laborator folosite pentru a reține apa. În acest caz, bacteriile din biofilme au fost spălate în

soluție enzimatică.

sem

Cum au ajuns endotoxinele în soluțiile sterile?

■ 442 444 • 46

Ce este inhibarea contactului?

Proprietăți patogene ale ciupercilor, protozoarelor, helminților și algelor

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

15-15 Discutați cauzele simptomelor bolilor fungice, protozoare, helmintice și algelor.

Această secțiune descrie câteva efecte patologice generale ale ciupercilor, protozoarelor, helminților și algelor care provoacă boli umane. Majoritatea bolilor specifice cauzate de ciuperci, protozoare și helminți, împreună cu proprietățile patologice ale acestor organisme, sunt discutate în detaliu în capitolele 21-26.

ciuperci

Deși ciupercile provoacă boli, ele nu au un set bine definit de factori de virulență. Unele ciuperci au produse metabolice care sunt toxice pentru gazdele umane. În astfel de cazuri totuși, toxina este doar o cauză indirectă a bolii, deoarece ciuperca crește deja în sau pe gazdă. Infecțiile fungice cronice, cum ar fi de la mucegaiurile care cresc în case, pot provoca, de asemenea, un răspuns alergic la gazdă.

I'richothecenes sunt toxine fungice care inhibă sinteza proteinelor în celulele eucariote. Ingestia acestor toxine provoacă dureri de cap, frisoane, greață severă, vărsături și tulburări de vedere. Aceste toxine sunt produse de Fusarium (fu'sâr-e-um) și Stachybotrys (stak e-bo-tris) care cresc pe cereale și plăci de perete în case.

Aici sunt dovezi că unele ciuperci au factori de virulență.

Am ciuperci care pot provoca infecții ale pielii, Candida albicans și trichophyton (trik-d-fo'ton), secretă proteaze. Aceste enzime

TABELUL 1 5 .4 Efectele citopatice ale virusurilor selectate

Efect citopatic

Citocid (moarte celulară)

Corpuri de incluziune acidofile în nucleu

Corpuri de incluziune bazofile în nucleu

Corpii de incluziune acidofili în citoplasmă

Corpi de incluziune acidofile în nucleu și citoplasmă

Fuziunea celulară

Transformare

Distrugerea celulelor T

poate modifica membranele celulei gazdă pentru a permite atașarea ciupercilor. Cryptococcus neoformans (krip-td-kok'kus ne-o-for'manz) este o ciupercă care provoacă un tip de meningită; produce o capsulă care îl ajută să reziste fagocitozei. Unele ciuperci au devenit rezistente la medicamentele antifungice prin scăderea sintezei lor de receptori pentru aceste medicamente.

Boala numită ergotism, care era comună în Europa în Evul Mediu, este cauzată de o toxină produsă de un agent patogen al plantelor ascomicete, Claviceps purpurea (kla'vi-seps pur-pu-re'a), care crește pe boabe. Toxina este conținută în scleroții, porțiuni foarte rezistente ale miceliului ciupercii care se pot detașa. Toxina în sine, ergotul, este un alcaloid care poate provoca halucinații asemănătoare cu cele produse de LSD (dietilamida acidului lisergic); de fapt, ergotul este o sursă naturală de LSD. De asemenea, ergotul îngustează capilarele și poate provoca gangrena la nivelul membrelor, împiedicând circulația corectă a sângelui în organism. Deși C. purpurea apare încă ocazional pe boabe, măcinarea modernă îndepărtează de obicei scleroția.

Câteva alte toxine sunt produse de ciupercile care cresc pe cereale sau alte plante. De exemplu, untul de arahide este ocazional rechemat din cauza cantităților excesive de aflatoxină, o toxină care are proprietăți cancerigene. Aflatoxina este produsă de creșterea mucegaiului Aspergillus Jlavus. Când este ingerată, toxina poate fi modificată într-un organism uman într-un compus mutagen.

Câteva ciuperci produc toxine numite micotoxine (toxine produse de ciuperci). Exemple sunt faloidina și amanitina, produse de Amanita phalloides (am- an-i'ta fal-loi'dez),

cunoscută în mod obișnuit sub numele de deathcap. Aceste neurotoxine sunt atât de puternice încât ingestia ciupercii Amanita poate duce la moarte.

Protozoare

Prezența protozoarelor și a produselor lor reziduale produce adesea simptome de boală la gazdă (vezi Tabelul 12.4, pagina 356). Unele protozoare, cum ar fi Plasmodium, agentul cauzal al malariei, invadează celulele gazdă și se reproduc în interiorul lor, provocând ruperea acestora. Toxoplasma se atașează de macrofage și câștigă intrarea prin fagocitoză. Parazitul previne acidificarea si digestia normala; astfel, poate crește în vacuola fagocitară. Alte protozoare, cum ar fi Giardia lamblia, agentul cauzal al giardiozei, se atașează de celulele gazdă printr-un disc de suge (vezi Figura 25.17, pagina 737) și digeră celulele și fluidele tisulare.

Unele protozoare pot sustrage apărarea gazdei și pot provoca boli pentru perioade foarte lungi de timp. De exemplu, Giardia, care provoacă diaree, și Trypanosoma, care provoacă tripanosomiaza africană (boala somnului), ambele folosesc variația antigenică (pagina 435) pentru a rămâne cu un pas înaintea sistemului imunitar al gazdei. Sistemul imunitar este alertat să recunoască substanțe străine numite antigeni; prezența antigenelor determină sistemul imunitar să producă anticorpi meniți să le distrugă (vezi capitolul 17). Când tripanosomul este introdus în fluxul sanguin de către o muscă tse-tse, acesta produce și afișează un antigen specific. Ca răspuns, organismul produce anticorpi împotriva acelui antigen. Cu toate acestea, în decurs de 2 săptămâni, microbul încetează să mai afișeze antigenul original și, în schimb, produce și afișează unul diferit (vezi Figura 22.16, pagina 635). Astfel, anticorpii originali nu mai sunt eficienți. Deoarece microbul poate produce până la 1000 de antigeni diferiți, o astfel de infecție poate dura zeci de ani.

Helminți

Prezența helminților produce adesea simptome de boală la o gazdă (vezi Tabelul 12.5, pagina 364). Unele dintre aceste organisme folosesc de fapt țesuturile gazdă pentru propria lor creștere sau produc mase mari de paraziți; deteriorarea celulară rezultată evocă simptomele. Un exemplu este viermele rotund Wuchereria bancrofti (vu-ker-ăr'e-ă ban-krof'te), agentul cauzator al elefantiazei. Acest parazit blochează circulația limfatică, ducând la o acumulare de limfă și, în cele din urmă, provoacă umflarea grotescă a picioarelor și a altor părți ale corpului. Produsele reziduale ale metabolismului acestor paraziți pot contribui, de asemenea, la simptomele unei boli.

Algele

Câteva specii de alge produc neurotoxine. De exemplu, unele genuri de dinoflagelate, cum ar fi Alexandrium, sunt importante din punct de vedere medical, deoarece produc o neurotoxină numită saxitoxină. Deși moluștele care se hrănesc cu dinoflagelatele care produc saxitoxină nu prezintă simptome de boală, persoanele care mănâncă moluște dezvoltă otrăvire paralitică cu crustacee, cu simptome asemănătoare botulismului. Agențiile

de sănătate publică interzic frecvent consumul uman de moluște în timpul mareelor roșii (vezi Figura 27.13, pagina 785).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Identificați un factor de virulență care contribuie la patogenitatea fiecăruia dintre următoarele: ciuperci, protozoare, helminți și alge. 15-15

Portaluri de ieșire

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

15-16 Diferențiați portalul de intrare și portalul de ieșire.

La începutul capitolului, ați învățat cum microbii intră în organism printr-o cale preferată, sau portal de intrare. De asemenea, microbii părăsesc organismul prin căi specifice numite portaluri de ieșire în secreții, excreții, deversări sau țesuturi care au fost vărsate. În general, portalurile de ieșire sunt legate de partea corpului care a fost infectată. Astfel, în general, un microb folosește același portal pentru intrare și ieșire. Prin utilizarea diferitelor portaluri de ieșire, agenții patogeni se pot răspândi printr-o populație prin trecerea de la o gazdă susceptibilă la alta. După cum ați învățat în capitolul 14, acest tip de informații despre răspândirea unei boli sunt foarte importante pentru epidemiologi.

Cele mai comune portaluri de ieșire sunt tractul respirator și gastro-intestinal. De exemplu, mulți agenți patogeni care trăiesc în tractul respirator ies prin secreții din gură și nas; astfel de scurgeri sunt expulzate în timpul tusei sau strănutului. Aceste microorganisme se găsesc în picăturile formate din mucus. Agentii patogeni care cauzeaza tuberculoza, tusea convulsiva, pneumonia, scarlatina, meningita meningococica, varicela, rujeola, oreionul, variola si gripa sunt evacuati pe cale respiratorie. Alți agenți patogeni ies prin tractul gastrointestinal în fecale sau saliva. Fecalele pot fi contaminate cu agenți patogeni asociați cu salmoneloza, holera, febra tifoidă, shigeloza, dizenteria amibiană și poliomielita. Saliva poate conține, de asemenea, agenți patogeni, cum ar fi cei care provoacă turbarea, oreionul și mononucleoza infecțioasă.

O altă cale importantă de ieșire este tractul genito-urinar. Microbii responsabili de infecțiile cu transmitere sexuală sunt

Caz clinic rezolvat

Deși bacteriile sunt ucise prin autoclavare. .

< ■' ^'toxinele pot fi eliberate din celulele moarte în soluţii în timpul autoclavării.

Dn Santos își tratează pacienții cu prednison,

I op.cal antiinflamator, și toți își revin complet din reacție. (Ea nu a prescris antibiotice, deoarece TASS nu este o infecție.) Ea ține o întâlnire cu personalul pentru a se asigura că sunt respectate procedurile corecte de sterilizare. Dr. Santos subliniază, de asemenea,

angajații ei că prevenirea TASS depinde în primul rând de utilizarea protocoalelor adecvate pentru curățarea și sterilizarea echipamentelor chirurgicale și de acordarea unei atenții deosebite tuturor soluțiilor, medicamentelor și dispozitivelor oftalmice utilizate în timpul intervenției chirurgicale.

446

Mecanismele microbiene ale patoenicitei

Când echilibrul dintre gazdă și microb este înclinat în favoarea microbilor, rezultă o boală sau un nfechon. Învățarea acestor mecanisme de patogenie microbiană este fundamentală pentru înțelegerea modului în care agenții patogeni sunt capabili să depășească apărarea hosbs.

Membrane mucoase

Căile respiratorii

Tractul gastrointestinal

Tractul genito-urinar

Conjunctivă

Piele

Calea parenterală

Capsule

Componentele peretelui celular

Enzime

Variație antigenică

Invazile

Creşterea intracelulară

deteriorarea celulelor gazdă

Siderofori

Daune directe Toxine

Exotoxine

Endotoxine

Conversie lizogenă Efecte citopatice

portaluri de ieșire

În general, la fel ca și portalurile de intrare pentru un anumit microb:

Membrane mucoase

Piele

Calea parenterală

.KEYG0«CEPTE

Clostridium tetani

Micrografiile nu sunt prezentate la scară.

'i

Mycobacterium \-' intracelulare

Mai mulți factori sunt necesari pentru ca un microbi să provoace boală. După ce intră în gazdă, majoritatea agenților patogeni aderă la țesutul gazdei, pătrund sau evadează apărarea gazdei și deteriora țesuturile gazdei. De obicei, agenții patogeni părăsesc corpul prin portaluri specifice de ieșire, care sunt în general aceleași locuri în care au intrat inițial.

găsite în secrețiile din penis și vagin. De asemenea, urina poate conține agenți patogeni responsabili de febra tifoidă și bruceloză, care pot ieși prin tractul urinar. Infecțiile cutanate sau ale rănilor sunt alte porți de ieșire. Infecțiile transmise de pe piele includ roci, impetigo, pecingine, herpes simplex și veruci. Drenajul rănilor poate răspândi infecțiile către o altă persoană direct sau prin contact cu un fomit contaminat. Sângele infectat poate fi îndepărtat și reinjectat prin mușcături de insecte și ace și seringi contaminate pentru a răspândi infecția într-o populație. Exemple de boli transmise de insecte care mușcă sunt febra galbenă, ciuma, tularemia și malaria. SIDA și hepatita B pot fi transmise prin ace și seringi contaminate.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care sunt cele mai des folosite portaluri de ieșire? 15-16

* * *

În capitolul următor, vom examina un grup de apărări nespecifice ale gazdei împotriva bolii. Dar înainte de a continua, examinați cu atenție Figura 15.9. Acesta rezumă câteva concepte cheie ale mecanismelor microbiene de patogenitate pe care le-am discutat în acest capitol.

Schița de studiu

Stăpânirea MICROBIOLOGIE

Testați-vă înțelegerea cu chestionare, examinare a microbilor și un post-test de capitol la www.masteringmicrobiology.com.

Introducere (p.429)

Patogenitatea este capacitatea unui agent patogen de a produce o boală prin depășirea apărării gazdei.

Virulența este gradul de patogenitate.

Cum intră microorganismele într-o gazdă (pag. 430-433)

Calea specifică prin care un anumit agent patogen obține acces în organism se numește portalul său de intrare.

Portaluri de intrare (pag. 430)

Multe microorganisme pot pătrunde în membranele mucoase ale conjunctivei și în tractul respirator, gastrointestinal și genito-urinar.

Majoritatea microorganismelor nu pot pătrunde în pielea intactă; intră în foliculii de păr și în canalele sudoripare.

Unele microorganisme pot avea acces la țesuturi prin inoculare prin piele și membranele mucoase în mușcături, injecții și alte răni. Această cale de penetrare se numește cale parenterală.

Portalul de intrare preferat (pag. 430-431)

Multe microorganisme pot provoca infecții numai atunci când au acces prin portalul lor specific de intrare.

Numărul de microbi invadatori (pag. 432)

Virulența poate fi exprimată ca DL50 (doză letală pentru 50% din gazdele inoculate) sau ID50 (doză infecțioasă pentru 50% din gazdele inoculate).

Aderență (p. 432-433)

Proiecțiile de suprafață asupra unui agent patogen numit adezine (liganzi) aderă la receptorii complementari de pe celulele gazdă.

Adezinele pot fi glicoproteine sau lipoproteine și sunt frecvent asociate cu fimbrie.

Manoza este cel mai comun receptor.

Biofilmele asigură atașarea și rezistența la agenții antimicrobieni.

Cum pătrund agenții patogeni bacterieni

Apărarea gazdelor (pag. 433-435)

Capsule (pag. 433)

Unii agenți patogeni au capsule care îi împiedică să fie fagocitați.

Componentele peretelui celular (pag. 433)

Proteinele din peretele celular pot facilita aderența sau pot împiedica fagocitarea unui agent patogen.

Enzime (pag. 433-435)

Infecțiile locale pot fi protejate într-un cheag de fibrină cauzat de enzima bacteriană coagulază.

Bacteriile se pot răspândi dintr-o infecție focală prin intermediul kinazelor (care distrug cheagurile de sânge), hialuronidază (care distruge o mucopolizaharidă care ține celulele împreună) și colagenazei (care hidrolizează colagenul din țesutul conjunctiv).

Proteazele IgA distrug anticorpii IgA.

Variație antigenică (pag. 435)

Unii microbi variază expresia antigenelor, evitând astfel anticorpii gazdei.

Penetrarea în citoscheletul celulei gazdă (p.435)

Bacteriile pot produce proteine care modifică actina citoscheletului celulei gazdă, permițând bacteriilor să intre în celulă.

Cum deteriorează agenții patogeni bacterieni

Celule gazdă (pag. 436-443)

Utilizarea nutrienților gazdei: Siderofori (pag. 436)

Bacteriile obțin fier de la gazdă folosind siderofori.

Daune directe (pag. 436)

Celulele gazdă pot fi distruse atunci când agenții patogeni se metabolizează și se înmulțesc în interiorul celulelor gazdă.

Producția de toxine (p. 436-441)

Substanțele otrăvitoare produse de microorganisme se numesc toxine; toxemia se referă la prezența toxinelor în sânge. Capacitatea de a produce toxine se numește toxigenitate.

Exotoxinele sunt produse de bacterii și eliberate în mediul înconjurător. Exotoxinele, nu bacteriile, produc simptomele bolii.

Anticorpii produși împotriva exotoxinelor se numesc antitoxine.

Toxinele AB constau dintr-o componentă activă care inhibă un proces celular și o componentă de legare care atașează cele două porțiuni de celula țintă, de exemplu, toxina difterice.

Toxinele care perturbă membrana cauzează liza celulară, de exemplu, hemolizinele.

Superantigenele provoacă eliberarea de citokine, care provoacă febră, greață și alte simptome; de exemplu, toxina sindromului de șoc toxic.

Endotoxinele sunt lipopolizaharide (LPS), componenta lipidă A a peretelui celular al bacteriilor gram-negative.

Moartea celulelor bacteriene, antibioticele și anticorpii pot provoca eliberarea de endotoxine.

Endo .oxinele provoacă febră (prin inducerea eliberării de interleukină-1) și șoc (din cauza scăderii tensiunii arteriale indusă de TNF).

Endotoxinele permit bacteriilor să traverseze bariera hemato-encefalică.

Testul Limulus amebocyte lysate (LAL) este utilizat pentru a detecta endotoxinele în medicamente și pe dispozitivele medicale.

Plasmide, lizogenie și patogenitate (pag. 441-443)

Plasmidele pot purta gene pentru rezistența la antibiotice, toxine, capsule și fimbrie.

Conversia lizogenă poate duce la bacterii cu factori de virulență,

precum toxinele sau capsulele. .

Proprietățile patogene ale virusurilor (pag. 443-445)

Virușii evită răspunsul imun al gazdei prin creșterea în interiorul celulelor.

\ irusurile au acces la celulele gazdă deoarece au locuri de atașare la receptori pe celula gazdă.

Semnele vizibile ale infecțiilor virale se numesc efecte citopatice (CPE)

Unii virusuri provoacă efecte citocide (moartea celulelor), iar alții provoacă efecte necitocide (daune, dar nu moarte).

Efectele citopatice includ oprirea mitozei, lizei, formarea corpurilor de incluziune, fuziunea celulară, modificări antigenice, modificări cromozomiale și transformare.

Proprietăți patogene ale ciupercilor, protozoarelor, helminților și algelor (pag. 445-446)

Simptomele infecțiilor fungice pot fi cauzate de capsule, toxine și răspunsuri alergice.

Simptomele bolilor protozoare și helmintice pot fi cauzate de deteriorarea t. - țesutul gazdă sau prin deșeurile metabolice ale parazitului.

Unele protozoare își schimbă antigenele de suprafață în timp ce cresc într-o gazdă, evitând astfel distrugerea de către anticorpii gazdei.

Unele alge produc neurotoxine care provoacă paralizie atunci când sunt ingerate de oameni.

Portaluri de ieșire (pag. 446-447)

Agenții patogeni au portaluri de ieșire clare.

Trei portaluri comune de ieșire sunt tractul respirator prin tuse sau strănut, tractul gastrointestinal prin salivă sau fecale și tractul genito-urinar prin secreții din vagin sau penis.

Artropodele și seringile oferă un portal de ieșire pentru microbii din sânge. '

Întrebări de studiu

Răspunsurile la întrebările de revizuire și alegere multiplă pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

Recenzie

Comparați patogenitatea cu virulența.

Cum sunt legate capsulele și componentele peretelui celular cu patogenitatea? Dați exemple concrete.

Descrieți modul în care hemolizinele, leucocidinele, coagulaza, kinazele, hialuronidaza, sideroforele și proteazele IgA ar putea contribui la patogenitate.

Explicați modul în care medicamentele care leagă fiecare dintre următoarele ar afecta patogenitatea:

fier în sângele gazdei

Neisseria gonorrhoeae fimbriae

Proteina M Streptococcus pyogenes

Comparați și comparați următoarele aspecte ale endotoxinelor și exotoxinelor: sursa bacteriană, chimie, toxicitate și farmacologie. Dați un exemplu pentru fiecare toxină.

diagramă pentru a arăta cum pătrunde toxina Shiga și

7. Descriu factorii care contribuie la patogenitatea ciupercilor, protozoarelor și helminților. '

Care dintre următoarele genuri este cel mai infecțios?

Genul	ID50	Genul	IP5(	
Legionella	*1 celulă*	*Shigella*	*200*	*celule*
Salmonella	*10 s celule*	*Treponema*	*52*	*celule*

Cum pot virușii și protozoarele să evite să fie ucise de răspunsul imun al gazdei?

EI Gena Opa este folosită pentru a identifica această bacterie producătoare de endotoxine, care crește bine în condițiile cu conținut ridicat de CO_2 din interiorul fagocitelor.

Alegere Multiplă

Înlăturarea plasmidelor reduce virulența în care dintre următoarele organisme?

Clostridium tetani

Escherichia coli

Salmonella enterica

Streptococcus mutans

Clostridium botulinum

Care este DL50 pentru toxina bacteriană testată în exemplul de mai jos?

Care dintre următoarele nu este un portal de intrare pentru agenți patogeni?

mucoase ale tractului respirator

membranele mucoase ale tractului gastrointestinal

piele

sânge

cale parenterală

Toate următoarele pot apărea în timpul infecției bacteriene. Care le-ar împiedica pe toate celelalte?

vaccinarea împotriva fimbriilor

fagocitoză

inhibarea digestiei fagocitare

distrugerea adezinelor

alterarea citoscheletului

ID50 pentru Campylobacter sp. este de 500 de celule; ID50 pentru Cryptosporidium sp. este de 100 de celule. Care dintre următoarele afirmații este falsei

Ambii microbi sunt agenți patogeni.

Ambii microbi produc infecții la 50% dintre gazdele inoculate.

Cryptosporidium este mai virulent decât Campylobacter.

Campylobacter și Cryptosporidium sunt la fel de virulente; provoacă infecții la același număr de animale de testare.

Infecțiile cu Cryptosporidium sunt mai severe decât infecțiile cu Campylobacter.

O bacterie încapsulată poate fi virulentă din cauza capsulei

rezistă la fagocitoză.

este o endotoxină.

distruge țesuturile gazdă.

interferează cu procesele fiziologice.

nu are efect; deoarece mulți agenți patogeni nu au capsule, capsulele nu contribuie la virulență.

Un medicament care se leagă de manoză de pe celulele umane ar preveni

intrarea enterotoxinei Vibrio.

atașarea E. coli patogenă.

acțiunea toxinei botulinice.

pneumonie streptococică.

acțiunea toxinei difterice.

Primele vaccinuri împotriva variolei au fost țesut infectat frecat în pielea unei persoane sănătoase. Beneficiarul unui astfel de vaccin a dezvoltat de obicei un caz ușor de variolă, și-a revenit și a fost imun ulterior. Care este cel mai probabil motivul pentru care acest vaccin nu a ucis mai mulți oameni?

Pielea este portalul greșit de intrare pentru variola.

„Vaccinul a constat într-o formă ușoară a virusului.

Variola se transmite în mod normal prin contactul piele-la-piele.

Variola este un virus.

Virusul a mutat.

Care dintre următoarele nu reprezintă același mecanism de evitare a apărării gazdei ca celelalte?

Virusul rabiei se atașează de receptorul neurotransmițătorului acetilcolină.

Salmonella se atașează de receptorul pentru factorul de creștere epidermic.

Virusul Epstein-Barr (EB) se leagă de receptorul gazdă pentru complement.

Genele proteinelor de suprafață din Neisseria gonorrhoeae suferă mutații frecvente.

nici una dintre cele de mai sus

Care dintre următoarele afirmații este adevărată?

Scopul principal al unui agent patogen este de a-și ucide gazda.

Evolution selectează cei mai virulenți agenți patogeni.

Un agent patogen de succes nu-și ucide gazda înainte de a fi transmis.

Un agent patogen de succes nu-și ucide niciodată gazda.

Gândire critică

Graficul de mai jos prezintă cazuri confirmate de E. coli enteropatogenă. De ce incidența este sezonieră?

Cyanobacterium Microcystis aeruginosa produce o peptidă care este toxică pentru oameni. Conform graficului de mai jos, când este această bacterie cea mai toxică?

Scăzut ► Ridicat

Intensitatea luminii

Când este injectat la șobolani, ID50 pentru Salmonella typhimurium este de 106 celule. Dacă sulfonamidele sunt injectate cu salmonele, ID50 este de 35 de celule. Explicați modificarea valorii ID50.

Cum contribuie fiecare dintre următoarele strategii la virulența agentului patogen? Ce boală provoacă fiecare organism?

Strategie Agent patogen

Își schimbă peretele celular după intrarea în gazdă. Utilizează uree pentru a produce amoniac

Determină gazda să producă mai mulți receptori

Aplicații clinice

)n 8 iulie, unei femei i s-a administrat un antibiotic pentru sinuzită prezumtivă. . ov\ e ver? starea ei s-a înrăutățit și nu a putut să mănânce timp de 4 zile din cauza durerii severe și a îngustării maxilarului. Pe 12 iulie, a fost internată într-un spital cu spasme faciale severe. Ea a relatat că pe 5 iulie a suferit o rană înțepată la baza degetului mare de la picior, a curățat rana, dar nu a solicitat îngrijiri medicale. Ce i-a cauzat simptomele? Starea ei a fost din cauza unei infecții sau a unei intoxicații? Poate transmite această afecțiune unei alte persoane?

Explicați dacă fiecare dintre următoarele exemple este o infecție alimentară Oi ntox.ca ior..' care este agentul etiologic probabil în fiecare caz? o. Optzeci și doi de oameni care au mâncat creveți în Louisiana au făcut diaree,

greață, dureri de cap și febră de la 4 ore până la 2 zile după masă.

. . Doi oameni din Vermont care au mâncat barracuda prins în Florida au avut stare de rău, greață, vedere încețoșată, dificultăți de respirație și amorțeală la 3 până la 6 ore după masă.

Pacienții cu cancer care urmează chimioterapie sunt în mod normal mai susceptibili la infecții. Cu toate acestea, un pacient care a primit un medicament antitumoral care inhiba diviziunea celulară a fost rezistent la Salmonella.

oferă un posibil mecanism de rezistență.

Imunitatea înnăscută:

Apărările nespecifice ale gazdei

F

Din discuția noastră până în acest punct, puteți vedea că microorganismele patogene sunt înzestrate cu proprietăți speciale care le permit să provoace boli dacă li se oferă oportunitatea potrivită. Dacă microorganismele nu ar întâmpina niciodată rezistență din partea gazdei, am fi în mod constant bolnavi și în cele din urmă am muri de diferite boli. În majoritatea cazurilor, însă, apărarea corpului nostru împiedică acest lucru să se întâmple. Unele dintre aceste apărări sunt concepute pentru a împiedica microorganismele în

totalitate, alte apărări îndepărtează microorganismele dacă intră în interior, iar altele le combate dacă rămân înăuntru.

Capacitatea noastră de a îndepărta bolile cauzate de microbi sau de produsele lor și de a proteja împotriva agenților de mediu precum polenul, medicamentele, alimentele, substanțele chimice și părul animalului se numește imunitate sau rezistență. Vulnerabilitatea sau lipsa de imunitate este denumită susceptibilitate. Avem două linii de apărare împotriva agenților patogeni. Prima linie de apărare este pielea și mucoasele noastre. A doua linie de apărare constă din fagocite, inflamații, febră și substanțe antimicrobiene produse de organism. Cazul clinic din acest capitol descrie o problemă care poate apărea dacă fagocitele (verde în fotografie) nu funcționează corect.

Conceptul de imunitate

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

16-1 Diferențierea imunității înnăscute și adaptative.

16-2 Definiți receptorii de tip Toll.

Când microbii ne atacă corpul, ne apărăm folosind diferitele noastre mecanisme de imunitate. În general, există două tipuri de imunitate: înnăscută și adaptativă (Figura 16.1). Imunitatea înnăscută se referă la apărările care sunt prezente la naștere. Sunt întotdeauna prezenți și disponibili pentru a oferi răspunsuri rapide pentru a ne proteja împotriva bolilor. Imunitatea înnăscută nu implică recunoașterea specifică a unui microbi. Mai mult, imunitatea înnăscută nu are un răspuns de memorie, adică o reacție imună mai rapidă și mai puternică la același microb la o dată ulterioară. Printre componentele imunității înnăscute se numără prima linie de apărare (piele și membranele mucoase) și a doua linie de apărare (celule natural killer și fagocite, inflamație, febră și substanțe antimicrobiene). Răspunsurile imune înnăscute reprezintă sistemul de avertizare timpurie al imunității și sunt concepute pentru a preveni accesul microbilor în organism și pentru a ajuta la eliminarea celor care au acces.

Imunitatea adaptivă se bazează pe un răspuns specific la un anumit microb odată ce un microb a încălcat apărarea imunității înnăscute. Se adaptează sau se adaptează pentru a gestiona un anumit microb. Spre deosebire de imunitatea înnăscută, imunitatea adaptivă răspunde mai lent, dar are o componentă de memorie. Imunitatea adaptivă implică limfocite (un tip de globule albe) numite celule T (limfocite T) și celule B (limfocite B) și va fi discutată în detaliu în Capitolul 17. Aici, ne concentrăm asupra imunității înnăscute.

După cum sa menționat anterior, sistemul imunitar înnăscut răspunde rapid invadatorilor detectându-i și apoi încercând să-i elimine. S-a aflat recent că răspunsurile sistemului înnăscut sunt activate de receptorii proteici din membranele plasmatice ale celulelor defensive; printre acești activatori se numără receptorii Toll-like (TLR). Aceste TLR-uri se atașează la diferite componente întâlnite în mod obișnuit pe agenții patogeni care sunt

numite modele moleculare asociate patogenului (PAMP) (vezi Figura 16.7). Exemplele includ lipopolizaharida (LPS) a membranei exterioare a bacteriilor gramnegative, flageliina din flagelul bacteriilor mobile, peptidoglicanul din peretele celular al bacteriilor gram-pozitive, Cazul clinic: dispărut în acțiune Jacob, în vârstă de doi ani, s-a întors în cabinetul medicului pediatru cu încă o febră mare, febră iacob și are antecedente recidivante de febră cu iacob și febră recurentă. .. es sunt mariti cronic. Pediacul lui Jacob observă că sunetele lui pulmonare nu sunt clare, așa că îl trimite pe Jacob la un examen cu raze X toracice. Rezultatele cu raze X arată o masă în plămânul drept al lui Jacob. Masa este de fapt pneumonie, iar pediatrul lui Jacob îl tratează cu antibiotice. La câteva săptămâni după ce își termină antibioticele, Jacob face din nou pneumonie. De data aceasta, pediatrul lui Jacob comandă o biopsie a masei pulmonare; cultura dezvăluie ciuperca Aspergillus.

De ce imunitatea înnăscută a lui Jacob nu îl protejează de infecții? Citiți mai departe pentru a afla.

452

ADN-ul bacteriilor și ADN-ul și ARN-ul virusurilor. TLR-urile se atașează, de asemenea, la componente ale ciupercilor și paraziților. Veți afla mai târziu în acest capitol că două dintre celulele defensive implicate în imunitatea înnăscută sunt numite macrofage și celule dendritice. Când TLR-urile de pe aceste celule întâlnesc PAMP-urile microbilor, cum ar fi LPS-ul bacteriilor gram-negative, TLR-urile induc celulele defensive să elibereze substanțe chimice numite citokine. Citokinele (cito- = celulă; -kineza = mișcare) sunt proteine care reglează intensitatea și durata răspunsurilor imune. Un rol al citokinelor este de a recruta alte macrofage și celule dendritice, precum și alte celule defensive, pentru a izola și distruge microbii ca parte a răspunsului inflamator. Citokinele pot activa, de asemenea, celulele T și celulele B implicate în imunitatea adaptivă. Veți afla mai multe despre diferitele citokine și funcțiile lor în Capitolul 17. Apărarea gazdei de animație: imaginea de ansamblu

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

„Sistemul de apărare, imunitatea înnăscută sau adaptativă, împiedică intrarea microbilor în organism? 16-1

Ce relație au receptorii Toll-like cu modelele moleculare asociate patogenilor? 16-2

Pielea intactă

Membranele mucoase și secrețiile lor Microbiota normală

Fagocitele, cum ar fi neutrofilele, eozinofilele, celulele dendritice și macrofagele

Inflamație

Febră

Substante antimicrobiene

Limfocite specializate:

Celule T și celule B Anticorpi

Figura 16.1 O privire de ansamblu asupra apărării organismului. Imunitatea înnăscută presupune apărare împotriva oricărui agent patogen, indiferent de specie; imunitatea adaptativă implică apărarea împotriva unui anumit agent patogen.

H Prima linie de apărare: piele și membrane mucoase

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE ' '

6-j Descrie .. eo . pielea și mucoasele în imunitatea înnăscută.

Diferențiați factorii fizici de cei chimici și enumerați cinci exemple pentru fiecare.

16-5 Descrieți rolul microbiotei normale în imunitatea înnăscută.

Pielea și mucoasele sunt prima linie de apărare a organismului împotriva agenților patogeni de mediu. Această funcție rezultă atât din factori fizici, cât și din factori chimici. În timp ce factorii fizici includ barierele de intrare sau procesele care îndepărtează microbii de pe suprafața corpului, factorii chimici includ substanțe produse de organism care inhibă creșterea microbiană sau le distrug.

Factori fizici

Pielea intactă este cel mai mare organ al corpului uman în ceea ce privește suprafața și greutatea și este o componentă extrem de importantă a primei linii de apărare (vezi Figura 16.1). Este format din două porțiuni distincte: dermul și epiderma (Figura 16.2). Dermul, porțiunea interioară, mai groasă a pielii, este compus din țesut conjunctiv. Epiderma, porțiunea exterioară, mai subțire, este în contact direct cu mediul extern. Epiderma constă din multe straturi de foi continue de celule epiteliale strâns împachetate, cu puțin sau deloc material între celule. Stratul superior al celulelor epidermice este mort și conține o proteină protectoare numită cheratina. Deversarea periodică a stratului superior ajută la îndepărtarea microbilor de la suprafață. În plus, uscarea pielii este un factor major în inhibarea creșterii microbiene pe piele. Deși microbiota normală și alți microbi sunt prezenți pe întreaga piele, aceștia sunt cei mai numeroși pe zonele umede ale pielii. Când pielea este umedă, ca în climatele calde și umede, infecțiile cutanate sunt destul de frecvente, în special infecțiile fungice precum piciorul atletului. Aceste ciuperci hidrolizează cheratina atunci când este disponibilă apă.

Dacă luăm în considerare celulele strâns împachetate, stratificarea continuă, prezența keratinei și uscarea și vărsarea pielii, putem vedea de ce pielea intactă oferă o barieră atât de formidabilă la intrarea microorganismelor. Microorganismele rareori, dacă vreodată, pătrund pe suprafața intactă a epidermei sănătoase. Cu toate acestea, atunci când suprafața epitelială este spartă, se dezvoltă adesea o infecție subcutanată (sub piele). Bacteriile cele mai susceptibile de a provoca infecția sunt stafilococii care locuiesc în mod normal în epidermă, foliculii de păr și glandele sudoripare și uleioase ale pielii. Infecțiile pielii și ale țesuturilor subiacente rezultă frecvent din arsuri, tăieturi, răni înjunghiate sau alte afecțiuni care rup pielea.

Celulele epiteliale numite celule endoteliale care căptușesc vasele de sânge și limfatice nu sunt strâns împachetate ca cele ale

Figura 16.2 O secțiune prin pielea umană. Straturile subțiri din partea de sus a acestei microfotografii conțin cheratina. Aceste straturi și celulele violet mai închise de sub ele formează epiderma. Materialul violet mai deschis de sub epidermă este dermul.

^3 Care este scopul cheratinei în epidermă?

epidermă. Deși acest aranjament permite celulelor defensive să treacă din sânge în țesuturi în timpul inflamației, de asemenea, permite microbilor să se deplaseze în și din sânge și limfă.

Membranele mucoase constau, de asemenea, dintr-un strat epitelial și un strat de țesut conjunctiv subiacent. Membranele mucoase sunt o componentă importantă a primei linii de apărare (vezi figura 16.1) și inhibă intrarea multor microorganisme. Membranele mucoase căptușesc întregul tract gastrointestinal, respirator și genito-urinar. Stratul epitelial al unei membrane mucoase secretă un fluid numit mucus, o glicoproteină ușor vâscoasă (groasă) produsă de celulele caliciforme ale membranei mucoase. Printre alte funcții, mucusul previne uscarea tracturilor. Unii agenți patogeni care se pot dezvolta pe secrețiile umede ale unei membrane mucoase sunt capabili să pătrundă în membrană dacă microorganismul este prezent în număr suficient. Treponema pallidum este un astfel de agent patogen. Această penetrare poate fi facilitată

Figura 16.3 Aparatul lacrimal. Acțiunea de spălare a lacrimilor este arătată de săgeata roșie care trece peste suprafața globului ocular. Lacrimile produse de

glandele lacrimale trec pe suprafața globului ocular în două găuri mici care transportă lacrimile în canalele lacrimale și ductul nazo-crimal.

kSyM Cum protejează aparatul lacrimal ochii împotriva infecțiilor?

de substanțe toxice produse de microorganism, leziuni prealabile prin infecție virală sau iritarea mucoasei.

Pe lângă bariera fizică prezentată de piele și membranele mucoase, alți alți factori fizici ajută la protejarea anumitor suprafețe epiteliale. Un astfel de mecanism care protejează ochii este aparatul lacrimal, un grup de structuri care produc și drenează lacrimile (Figura 16.3). Glandele lacrimale, situate spre porțiunea superioară, cea mai exterioară a fiecărei orbite, produc lacrimile și le trec pe sub pleoapa superioară. De aici, lacrimile trec spre colțul ochiului lângă nas și în două găuri mici care duc prin tuburi (canale lacrimale) către nas. Lacrimile sunt răspândite pe suprafața globului ocular prin clipire. În mod normal, lacrimile se evaporă sau trec în nas la fel de repede cum sunt produse. Această acțiune continuă de spălare ajută la prevenirea depunerii microorganismelor pe suprafața ochiului. Dacă o substanță iritante sau un număr mare de microorganisme intră în contact cu ochiul, glandele lacrimale încep să secrete puternic, iar lacrimile se acumulează mai repede decât pot fi duse. Această producție excesivă este un mecanism de protecție deoarece lacrimile în exces diluează și spală substanța iritantă sau microorganismele.

Într-o acțiune de curățare foarte asemănătoare cu cea a lacrimilor, saliva, produsă de glandele salivare, ajută la diluarea numărului de microorganisme și la spălarea acestora atât de pe suprafața dinților, cât și de membrana mucoasă a gurii. Acest lucru ajută la prevenirea colonizării de către microbi.

Tracturile respiratorii și gastro-intestinale au multe forme fizice de apărare. Mucusul prinde multe dintre microorganismele care intră în tractul respirator și gastrointestinal. Membrana mucoasă a nasului are, de asemenea, fire de păr acoperite cu mucus care filtrează aerul inhalat și captează microorganismele, praful și poluanții. Celulele membranei mucoase a tractului respirator inferior sunt acoperite cu cili. Mișcându-se sincron, acești cili propulsează în sus spre gât praful inhalat și microorganismele care au rămas prinse în mucus. Această așa-numită scară rulantă ciliară (figura 16.4) menține pătura de mucus în mișcare spre gât cu o viteză de 1 până la 3 cm pe oră; tusea și strănutul accelerează scara rulantă. Unele substanțe din fumul de țigară sunt toxice ° cili și pot afecta grav funcționarea scării rulante ciliare prin inhibarea sau distrugerea cililor. Pacienții ventilați mecanic sunt vulnerabili la infecțiile tractului respirator deoarece mecanismul ci..'ary scară rulantă este inhibat. Microorganismele sunt, de asemenea, împiedicate să pătrundă în respirația inferioară sau) printr-un mic capac de cartilaj numit epiglotă, care acoperă laringele (cutia vocală) în timpul deglutiției. Canalul urechii externe conține fire de păr și cerumen (cerumen), care ajută la prevenirea . . albinele, praful, insectele și apa pătrund în ureche

Curățarea uretrei prin fluxul de urină este un alt factor fizic care previne colonizarea microbiană în tractul genito-urinar. După cum veți vedea mai târziu, atunci când infecțiile

sau cateterele urinare modifică fluxul de urină, se pot dezvolta infecții ale tractului urinar. De asemenea, secrețiile vaginale mută microorganismele din corpul feminin.

Peristaltismul, defecația, vărsăturile și diareea elimină, de asemenea, microbii. Peristaltismul este o serie de contracții coordonate care propulsează alimentele de-a lungul tractului gastrointestinal. Peristaltismul în masă a conținutului intestinal gros în rect are ca rezultat defecarea. Ca răspuns la toxinele microbiene, mușchii tractului gastrointestinal se contractă viguros, rezultând vărsături și/sau diaree, care pot scăpa de asemenea organismul de microbi.

Factori chimici

Factorii fizici singuri nu țin cont de gradul ridicat de rezistență a pielii și a membranelor mucoase la invazia microbiană. Anumiți factori chimici joacă, de asemenea, roluri importante.

Glandele sebacee (ulei) ale pielii produc o substanță uleioasă numită sebum care împiedică uscarea părului și fragilizarea. De asemenea, sebumul formează o peliculă protectoare pe suprafața pielii. Unul dintre componentele sebumului este acizii grași nesaturați, care inhibă creșterea anumitor bacterii și ciuperci patogene. pH-ul scăzut al pielii, între pH 3 și 5, este cauzat parțial de secreția de acizi grași și acid lactic. Aciditatea pielii probabil descurajează creșterea multor alte microorganisme.

Bacteriile care trăiesc în mod comensal pe piele descompun celulele pielii desprinse, iar moleculele organice rezultate și produsele finale ale metabolismului lor produc miros corporal. După cum vom vedea în capitolul 21, anumite bacterii întâlnite frecvent pe piele metabolizează sebumul, iar acest metabolism formează acizi grași liberi care provoacă răspunsul inflamator asociat cu acneea. Izotretinoina (Accutane), un derivat al vitaminei A care previne formarea sebumului, este un tratament pentru o acnee de tip foarte severă numită acnee chistică.

„Glandele sudoripare ale pielii produc transpirație, ceea ce ajută la menținerea temperaturii corpului, la eliminarea anumitor deșeuri și la eliminarea microorganismelor de pe suprafața pielii. Transpirația conține, de asemenea, lizozim, o enzimă capabilă să distrugă pereții celulari ai bacteriilor gram-pozitive și, într-o măsură mai mică, a bacteriilor gramnegative (vezi Figura 4.13, pagina 85). Mai exact, lizozima rupe legăturile chimice de pe peptidoglican, care distruge pereții celulari. Lizozima se găsește și în lacrimi, salivă, secreții nazale, fluide tisulare și urină, unde își manifestă activitatea antimicrobiană. Alexander Fleming a studiat lizozima în 1929 când a descoperit accidental efectele antimicrobiene ale penicilinei (vezi Figura 1.5, pagina 12).

Ceara de urechi, pe lângă faptul că servește ca o barieră fizică, funcționează și ca un protector chimic. Este un amestec de secreții din glandele producătoare de cerumă, precum și din glandele sebacee, care produc sebum. Secrețiile sunt bogate în acizi grași, dând canalului urechii un pH scăzut, între 3 și 5, ceea ce inhibă creșterea

multor microbi patogeni. Ceara conține, de asemenea, multe celule moarte din mucoasa canalului urechii.

Saliva conține nu doar o enzimă (amilaza salivară) care digeră amidonul, ci și o serie de substanțe care inhibă creșterea microbiană. Acestea includ lizozima, ureea și acidul uric. Acidul pH al salivei (6,55-6,85) inhibă și unii microbi. Saliva conține, de asemenea, un anticorp (imunoglobulina A) care împiedică atașarea microbilor, astfel încât aceștia să nu pătrundă în mucoasele. Sucul gastric este produs de glandele stomacului, i: este un amestec de acid clorhidric, enzime și mucus. Aciditatea foarte mare a sucului gastric (pH 1,2-3,0) este suficientă pentru a distruge bacteriile și majoritatea toxinelor bacteriene, cu excepția celor de la Clostridium botulinum și Staphylococcus aureus. Cu toate acestea, mulți agenți patogeni enterici sunt protejați de particulele alimentare și pot pătrunde în intestine prin tractul gastrointestinal. În schimb, bacteria Helicobacter pylori neutralizează acidul din stomac, permițând astfel bacteriei să crească în stomac. Creșterea sa inițiază un răspuns imun care duce la gastrită și ulcere.

Secrețiile inițiale joacă un rol în activitatea antibacteriană în două moduri. Glicogenul produs de celulele epiteliale vaginale este descompus în acid lactic de către Lactobacillus acidophilus. Acest lucru creează un pH acid (3-5) care inhibă microbii. Mucusul cervical are, de asemenea, o anumită activitate antimicrobiană.

Urina, pe lângă faptul că conține lizozim, are un pH acid (în medie 6) care inhibă microbii.

Mai târziu în capitol, vom discuta despre un alt grup de substanțe chimice, peptidele antimicrobiene, care joacă un rol foarte important în imunitatea înnăscută.

Microbiotă normală și imunitate înnăscută

Tehnic vorbind, microbiota normală nu este de obicei considerată parte din prima linie de apărare a sistemului imunitar înnăscut, dar sunt discutate aici din cauza protecției considerabile pe care o oferă (vezi Figura 16.1). Capitolul 14 a descris mai multe relații dintre microbiota normală și celulele gazdă. Unele dintre aceste relații ajută la prevenirea creșterii excesive a agenților patogeni și, prin urmare, pot fi considerate componente ale imunității înnăscute. De exemplu, în antagonismul microbian, microbiota normală împiedică agenții patogeni să colonizeze gazda concurând cu aceștia pentru nutrienți (excluderea competitivă), prin producerea de substanțe care sunt dăunătoare agenților patogeni și prin modificarea condițiilor care afectează supraviețuirea agenților patogeni, cum ar fi pH-ul și disponibilitatea oxigenului. Prezența microbiotei normale în vagin, de exemplu, modifică pH-ul, prevenind astfel suprapopularea cu Candida albicans, o drojdie patogenă care provoacă vaginită. În intestinul gros, bacteriile E. coli produc bacteriocine care inhibă creșterea Salmonella și Shigella.

În comensalism, un organism folosește corpul unui organism mai mare ca mediu fizic și poate folosi corpul pentru a obține nutrienți. Astfel, în comensalism, un organism

beneficiază, în timp ce celălalt este neafectat. Majoritatea microbilor care fac parte din microbiota comensală se găsesc pe piele și în tractul gastrointestinal. Majoritatea acestor microbi sunt bacterii care au mecanisme de atașare foarte specializate și cerințe de mediu precise pentru supraviețuire. În mod normal, astfel de microbi sunt inofensivi, dar pot provoca boli dacă condițiile lor de mediu se schimbă. Acești agenți patogeni oportuniști includ E. coli, Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa și streptococi orali.

Interesul recent față de importanța bacteriilor pentru sănătatea umană a condus la studiul probioticelor. Probioticele (pro = pentru, bios = viață) sunt culturi microbiene vii aplicate sau ingerate care sunt destinate să exercite un efect benefic. Probioticele pot fi administrate cu prebiotice, care sunt substanțe chimice care promovează selectiv creșterea bacteriilor benefice. Mai multe studii au arătat că ingerarea anumitor bacterii lactice (LAB) poate atenua diareea și poate preveni colonizarea de către Salmonella enterica în timpul terapiei cu antibiotice. Dacă aceste LAB colonizează intestinul gros, acidul lactic și bacteriocinele pe care le produc pot inhiba creșterea anumitor agenți patogeni. Cercetătorii testează, de asemenea, utilizarea LAB pentru a preveni infecțiile plăgilor chirurgicale cauzate de S. aureus și infecțiile vaginale cauzate de E. coli. Într-un studiu de la Universitatea Stanford, infecția cu HIV a fost redusă la femeile tratate cu un LAB care a fost modificat genetic pentru a produce proteina CD4 care se leagă de HIV. Este posibil ca probioticele să nu funcționeze pentru toate bolile, iar studiile despre probiotice sunt în curs de desfășurare. O echipă medicală olandeză, de exemplu, a raportat o creștere a deceselor la pacienții cu pancreatită tratați cu probiotice.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

este Identificați un factor fizic și un factor chimic care împiedică pătrunderea microbilor în organism prin piele și membranele mucoase. 16-3*

Identificați un factor fizic și un factor chimic care împiedică microbii să pătrundă sau să colonizeze organismul prin ochi, tractul digestiv și tractul respirator. 16-4

Distingeți antagonismul microbian de comensalism. 16-5

■ a doua linie de apărare

Când microbii pătrund în prima linie de apărare, ei întâlnesc o a doua linie de apărare care include celule de apărare, cum ar fi celulele fagocitare; inflamaţie; febră; și substanțe antimicrobiene.

Înainte de a ne uita la celulele fagocitare, va fi util să înțelegem mai întâi componentele celulare ale sângelui.

Elemente formate în sânge

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

16-6 Clasificați leucocitele și descrieți rolurile granulocitelor și monocitelor.

16-7 Descrieți cele șase tipuri diferite de globule albe și numiți o funcție pentru fiecare tip.

Sângele este format din fluid, numit plasmă și elemente formate, adică celule și fragmente de celule suspendate în plasmă (Tabelul 16.1). Dintre elementele formate enumerate în Tabelul 16.1, cele care ne preocupă în prezent sunt leucocitele, sau globulele albe.

Leucocitele sunt împărțite în două categorii principale în funcție de aspectul lor la microscop cu lumină: granulocite și agranulocite. Granulocitele își datorează numele prezenței granulelor mari în citoplasmă care pot fi văzute la microscop cu lumină după colorare. Ele sunt diferențiate în trei tipuri de celule pe baza modului în care granulele se colorează: neutrofile, bazofile și eozinofile. Granulele de neutrofile colorează liliac pal cu un amestec de coloranți acizi și bazici. Neutrofilele sunt, de asemenea, numite în mod obișnuit leucocite polimorfonucleare (PMN), polimorfe. (Termenul polimorfonuclear se referă la faptul că nucleele neutrofilelor conțin doi până la cinci lobi.) Neutrofilele, care sunt foarte fagocitare și mobile, sunt active în stadiile inițiale ale unei infecții (vezi Figura 16.1). Au capacitatea de a părăsi sângele, de a intra într-un țesut infectat și de a distruge microbii și particulele străine. Bazofilele se colorează în albastru-violet cu colorant azic cu albastru de metilen. Bazofilele eliberează substanțe, cum ar fi histamina, care sunt importante în inflamație și răspunsuri alergice. Eozinofilele colorează roșu sau portocaliu cu colorantul acid evsm. Eozinofilele sunt oarecum fagocitare și au, de asemenea, capacitatea de a părăsi sângele. Funcția lor majoră este de a produce proteine toxice împotriva anumitor paraziți, cum ar fi helminții. Deși eozinofilele sunt fizic prea mici pentru a ingera și distruge helminții, ele se pot atașa de suprafața exterioară a paraziților și se pot descărca ioni de peroxid care îi distrug (vezi ,lgUre ^.16, pagina 496). Numărul lor crește semnificativ u. -ng anumite infecții cu viermi paraziți și reacții de hipersensibilitate (alergie).

Agranulocitele au, de asemenea, granule în citoplasmă, dar granulele nu sunt vizibile la microscopul luminos după ammg. Există trei tipuri diferite de granulocite: mono- C'! cc *s' si limfocite. Monocitele nu sunt kP agOCytice decât atunci când părăsesc sângele circulant, pătrund în țesuturi și se maturizează în macrofage. De fapt, prolif- °ymp ocitele este un factor responsabil pentru umflare

TABELUL 16e 1 Elemente formate în sânge

1. Eritrocite (celule roșii din sânge)

4,8—5,4 milioane pe pl sau mm3

Funcție: Transport de O2 și CO2

II. Leucocite (celule albe din sânge)

5000-10.000 pe pl sau mm3

ora 16

Macrofag

ora 16

ora 22

CM

A. Granulocite (colorate)

1. Neutrofile (PMN) (60-70% din leucocite) Funcție: fagocitoză

BI Agranulocite (colorate)

1. Monocite (3-8%) Funcție: Fagocitoză (când se maturizează în . macrofage)

2. Bazofile (0,5-1%) Funcție: Producerea histaminei

2. Celulele dendritice

Funcții: Derivat din monocite; fagocitoză și inițierea răspunsurilor imune adaptative

3. Eozinofile (2-4%)

Funcții: Producerea de proteine toxice împotriva anumitor paraziți; oarecare fagocitoză

3. Limfocite (20-25%)

•Celule naturale ucigașe (NK) Funcție: Distruge celulele țintă prin citoliză și apoptoză

111. Plateiets

150.000-400.000 per pl sau mm3 Funcție: coagularea sângelui

• celule T

Funcție: Imunitatea mediată celular (discutată în capitolul 17)

• celule B

Funcție: Descendenții celulelor B (celule plasmatice) produc anticorpi

a ganglionilor limfatici în timpul unei infecții. Pe măsură ce sângele și limfa care conțin microorganisme trec prin organe cu macrofage, microorganismele sunt îndepărtate prin fagocitoză. Macrofagele elimină și celulele sanguine uzate.

Se crede că celulele dendritice (vezi Figura 16.1) sunt derivate din monocite. Au prelungiri lungi care seamănă cu dendritele celulelor nervoase, de unde numele lor. Celulele dendritice sunt deosebit de abundente în epiderma pielii, membranele mucoase, timus și ganglionii limfatici. Funcția celulelor dendritice este de a distruge microbii prin fagocitoză și de a iniția răspunsuri de imunitate adaptativă (vezi capitolul 17, pagina 494).

Limfocitele includ celule natural killer, celule T și celule B. Celulele Natural Killer (NK) se găsesc în sânge și în splină, ganglioni limfatici și măduva osoasă roșie. Celulele NK au capacitatea de a ucide o mare varietate de celule ale corpului infectate și anumite celule tumorale. Celulele NK atacă orice celule ale corpului care prezintă proteine anormale sau neobișnuite ale membranei plasmatice. Legarea celulelor NK la o celulă țintă, cum ar fi o celulă umană infectată, determină eliberarea de vezicule care conțin substanțe toxice din celulele NK. Unele granule conțin o proteină numită perforină, care se inserează în membrana plasmatică a celulei țintă și creează canale (perforații) în membrană. Ca urmare, fluidul extracelular curge în celula țintă și celula izbucnește, proces numit citoliză (si-tol'i-sis; cyto- = celulă; -lysis = slăbire). Alte granule de celule NK eliberează granzime, care sunt enzime care digeră proteinele care induc celula țintă să sufere apoptoză sau autodistrugere. Acest tip de

atac ucide celulele infectate, dar nu și microbii din interiorul celulelor; microbii eliberați, care pot fi sau nu intacți, pot fi distruși de fagocite.

Celulele T și celulele B nu sunt de obicei fagocitare, dar joacă un rol cheie în imunitatea adaptivă (vezi capitolul 17). Ele apar în țesuturile limfoide ale sistemului limfatic și, de asemenea, circulă în sânge.

În timpul multor tipuri de infecții, în special infecții bacteriene, numărul total de celule albe din sânge crește ca răspuns protector pentru combaterea microbilor; această creștere se numește leucocitoză. În timpul stadiului activ al infecției, numărul de leucocite se poate dubla, tripla sau cvadrupla, în funcție de severitatea infecției. Bolile care ar putea provoca o astfel de creștere a numărului de leucocite includ meningita, mononucleoza infecțioasă, apendicita, pneumonia pneumococică și gonoreea. Alte boli, cum ar fi salmoneloza și bruceloza, precum și unele infecții virale și rickettsiale pot provoca o scădere a numărului de leucocite, numită leucopenie. Leucopenia poate fi legată fie de deteriorarea producției de globule albe, fie de efectul sensibilității crescute a membranelor celulelor albe din sânge la deteriorarea de către complement, proteinele serice antimicrobiene discutate mai târziu în capitol. Creșterea sau scăderea leucocitelor poate fi detectată printr-un număr diferențial de globule albe, care este un calcul al procentului fiecărui tip de globule albe dintr-o probă de globule albe din '00. Procentele dintr-un număr diferențial normal de globule albe sunt prezentate între paranteze în Tabelul 16.1.

Ce celule ar trebui să-l protejeze pe Jacob de infecție? Pe baza rezultatelor CBC, de unde știe pediatrul lui Jacob că ceva nu este în regulă?

Sistemul limfatic

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

16-8 Diferențierea sistemelor circulator limfatic și sanguin.

Sistemul limfatic este format dintr-un fluid numit limfa, vase numite vase limfatice, un număr de structuri și organe care conțin țesut limfoid și măduvă osoasă roșie, unde celulele stem se dezvoltă în celule sanguine, inclusiv limfocite (Figura 16.5a). Țesutul limfoid conține un număr mare de limfocite, inclusiv celule T, celule B și celule fagocitare care participă la răspunsurile imune.

Vasele limfatice încep ca capilare limfatice microscopice situate în spațiile dintre celule (Figura 16.5b și Figura 16.5c). Capilarele limfatice permit lichidului interstițial derivat din plasma de inundație să curgă în ele, dar nu să iasă. In cadrul capilarelor limfatice^ lichidul se numeste limfa. Capilarele limfatice vin pentru a forma vase limfatice mai mari. Aceste vase, ca venele! au valve unidirecționale pentru a menține curgerea limfei într-o singură direcție. La intervale de-a lungul vaselor limfatice, limfa curge prin ganglionii limfatici în

formă de fasole (Figura 16.5a). Ganglionii limfatici sunt locurile de activare a celulelor T și a celulelor B, care distrug microbii prin răspunsuri imune (Capitolul 17). De asemenea, în ganglionii ly mph se află fibre reticulare, care captează microbii, și macrofagele și celulele dendritice, care distrug microbii. Limfa AU a 7 ag0CytOsis trece în cele din urmă în ductul toracic (limfatic stâng) și ductul limfatic drept și apoi în ductul limfatic drept și apoi în ductul lor resj ec vesubclax, unde se numește acum fluidul vesubclax. Plasma sanguină se deplasează prin sistemul cardiovascular și în cele din urmă devine lichid interstițial între celulele tisulare și începe un alt ciclu.

Țesuturile și organele limfoide sunt împrăștiate prin membranele mucoase care căptușesc tractul gastro-intestinal, respirator,

Venule—

Celulă tisulară

Sânge

amigdale

Timusul

Vas limfatic

Intestinul gros -

Roșu

măduvă osoasă—

inima

Canalul toracic

Splină

Intestinul subtire

plasturele lui Peyer

Ganglion limfatic

> (b) Relația capilarelor limfatice cu celulele țesuturilor și capilarele sanguine

Lichidul interstițial

Deschidere într-un singur sens

Capilar limfatic

Celulă tisulară

Limfa

Capilar sanguin

Arteriola

Sânge

Lichidul interstițial (între celule)

Limfa

Capilar limfatic

(a) Componentele sistemului limfatic

Figura 16.5 Sistemul limfatic, fa) Componentele sistemului limfatic. Săgețile indică direcția fluxului limfatic, (b) Fluidul care circulă între celulele tisulare (lichidul interstițial) este preluat de capilarele limfatice, (c) Detalii ale unui capilar limfatic.

De ce ganglionii limfatici se umfla în timpul unei infecții?

tractului urinar și reproducător. Acestea protejează împotriva microbilor care sunt ingerați sau inhalați. Multiple agregate mari de tesuturi limfoide sunt localizate in anumite parti ale corpului, ele includ amigdalele din gat si plasturi Peyers din intestinul subtire. Vezi Figura 17.9, pagina 490.

Splina conține limfocite și macrofage care monitorizează sângele pentru microbi și produse secretate, cum ar fi toxinele, la fel ca ganglionii limfatici monitorizează limfa. Timusul servește ca loc pentru maturarea celulelor T. De asemenea, conține celule dendritice și macrofage, (mm Animation Host Defenses: Overview

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Comparați structurile și funcția monocitelor și neutrofilelor. 16-6

Definiți numărul diferențial de globule albe. 16-7

1^ Care este funcția ganglionilor limfatici? 16-8

Fagocite

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

16-9 Definiți fagocitul și fagocitoza.

16-10 Descrieți procesul de fagocitoză și includeți etapele aderenței și ingestiei.

16-11 Identificați șase mecanisme de evitare a distrugerii prin fagocitoză.

Fagocitoza (din cuvintele grecești care înseamnă mâncare și celulă) este ingestia unui microorganism sau a altor substanțe (cum ar fi resturile) de către o celulă. Am menționat anterior fagocitoza ca metodă de nutriție a anumitor protozoare. Fagocitoza este, de asemenea, implicată în curățarea resturilor, cum ar fi celulele moarte și proteinele denaturate. În acest capitol, fagocitoza este discutată ca un mijloc prin care celulele din corpul uman contracarează infecția ca parte a celei de-a doua linii de apărare. Celulele care îndeplinesc această funcție sunt numite în mod colectiv fagocite, toate fiind tipuri de globule albe sau derivați ai globulelor albe.

Acțiunile celulelor fagocitare

Când apare o infecție, atât granulocitele (în special neutrofilele, dar și eozinofilele și celulele dendritice), cât și monocitele migrează în zona infectată. În timpul acestei migrări, monocitele se măresc și se dezvoltă în macrofage activ fagocitare (Figura 16.6). Aceste celule părăsesc sângele și migrează în țesuturi unde se măresc și se dezvoltă în macrofage. Unele macrofage, numite macrofage fixe sau histiocite, sunt rezidente în anumite țesuturi și organe ale corpului. Macrofagele fixe se găsesc în ficat (celulele Kupffer), plămâni (macrofage alveolare), sistemul nervos (celule microgliale)] tuburi broi^hialeJ splină (macrofage splenice), ganglioni limfatici, măduva osoasă roșie și cavitatea peritoneală din jurul organelor abdominale (macrofage peritoneale). Alte macrofage sunt mobile și sunt numite macrofage libere (rătăcitoare), care cutreieră țesuturile și se adună în locurile de infecție sau inflamație. Diferitele macrofage ale corpului constituie sistemul fagocitar mononuclear (reticuloendotelial).

În cursul unei infecții, are loc o schimbare a tipului de globule albe care predomină în fluxul sanguin. Granulocitele, în special neutrofilele, domină în timpul fazei inițiale a infecției bacteriene, moment în care sunt activ fagocitare; această dominanță este indicată de creșterea numărului de celule albe din sânge. Cu toate acestea, pe măsură ce infecția progresează, macrofagele domină; ele curăță și fagocitează bacteriile vii rămase și bacteriile moarte sau pe moarte. Numărul crescut de monocite (care se dezvoltă în macrofage) se reflectă și într-un număr diferențial de globule albe.

I el Mecanismul fagocitozei

Cum apare fagocitoza? Pentru comoditatea studiului, vom împărți fagocitoza în patru faze principale: chemotaxie, aderență, ingerare și digestia (Figura 16.7).

Chemotaxie

O Chemotaxia este atracția chimică a fagocitelor către microorganisme. (Mecanismul chimiotaxiei este discutat în capitolul 4, pagina 82.) Printre substanțele chimice chemotactice care atrag fagocitele sunt produse microbiene, componente ale globulelor albe și ale celulelor țesuturilor deteriorate, citokine eliberate de alte globule albe și peptide derivate din complement, un sistem de apărare a gazdei discutat mai târziu în capitolul.

Aderența

În ceea ce privește fagocitoza, aderența este atașarea membranei plasmatice a agocitei de suprafața microorganismului sau a altui material străin. Aderența este facilitată de atașarea modelelor moleculare asociate patogenului (PAMP) ale mic.-obes la receptori, cum ar fi receptorii Toll-like (TLR), pe structura fagocitelor. Legarea PAMP-urilor de TLR nu numai

J.'' 1 k' C; o„,este, dar de asemenea induce fagocitul să elibereze citokine specifice care recrutează fagocite suplimentare.

în unele cazuri, aderența are loc cu ușurință, iar microganismul este ușor fagocitat. Microorganismele pot fi mai mult 7 P^g°Citizate dacă sunt mai întâi acoperite cu anumite seruri pentru a promova atașarea microorganismelor la P gocitul. Procesul său de acoperire se numește opsonizare. Ihe

e Fazele fagocitozei /(

o y H

Chemotaxia, aderența, ingestia și digestia sunt faze ale fagocitozei.

Chemotaxia permite fagocitelor să migreze la locurile de infecție și să distrugă bacteriile invadatoare.

Fagocitoza este o a doua linie importantă de apărare imunitară. Fagocitele pot stimula, de asemenea, celulele T și B.

Receptorii toll-like (TLR) sunt un punct central al cercetării imunologice actuale.

proteinele care acționează ca opsonine includ unele componente ale sistemului complement și molecule de anticorpi (descrise mai târziu în acest capitol și în capitolul 17).

Ingestie

@ În urma aderării, are loc ingestia. În timpul acestui proces, membrana plasmatică a fagocitei extinde proiecții numite pseudopode care înghit microorganismul. (Vezi și Figura 16.6.) © Odată ce microorganismul este înconjurat, pseudopodele se întâlnesc și fuzionează, înconjurând microorganismul cu un sac numit fagozom sau veziculă fagocitară. Membrana unui fagozom are enzime care pompează protoni (H*) în fagozom, reducând pH-ul la aproximativ 4. La acest pH, enzimele hidrolitice sunt activate.

Digestie

În această fază a fagocitozei, fagozomul se prinde de membrana plasmatică și intră în citoplasmă. În interiorul citoplasmei, contactează lizozomii care conțin enzime digestive și substanțe bactericide (vezi capitolul 4, pagina 104). © La contact, membranele fagozomului și lizozomului fuzionează pentru a forma o singură structură mai mare numită fagolizozom. © Conținutul fagolizozomului adus prin ingestie este digerat în fagolizozom.

Enzimele lizozomale care atacă direct celulele microbiene includ lizozima, care hidrolizează peptidoglicanul din pereții celulelor bacteriene. O varietate de alte enzime, cum ar fi lipaze, proteaze, ribonucleaza și dezoxiribonucleaza, hidrolizează alte componente macromoleculare ale microorganismelor. Lizozomii conțin, de asemenea, enzime care pot produce produse de oxigen toxice, cum ar fi radicalul superoxid (O2“), peroxidul de hidrogen (H2O2), oxidul nitric (NO), oxigenul singlet (1O2“) și radicalul hidroxil (OH-) (vezi Capitolul 6, paginile 159-160). Produșii toxici de oxigen sunt produși printr-un proces numit explozie oxidativă. Alte enzime pot folosi aceste produse de oxigen toxice pentru a ucide microorganismele ingerate. De exemplu, enzima mieloperoxidaza transformă ionii de clorură (Cl-) și peroxidul de hidrogen în acid hipocloros foarte toxic (HOC1). Acidul conține ioni hipocloroși, care se găsesc în înălbitorul de uz casnic și reprezintă activitatea sa antimicrobiană (vezi capitolul 7, pagina 194).

© După ce enzimele au digerat conținutul fagolizozomului adus în celulă prin ingestie, fagolizozomul conține material nedigerabil și se numește corp rezidual. Qi Acest corp rezidual se deplasează apoi spre limita celulei și își evacuează deșeurile în afara celulei.

Evaziunea microbiană a fagocitozei

Capacitatea unui agent patogen de a provoca boală este legată de capacitatea sa de a evita fagocitoza. Unele bacterii au structuri care inhibă aderența, cum ar fi proteina M și capsulele. După cum sa menționat în capitolul 15 (pagina 433), proteina M a Streptococcus pyogenes

inhibă atașarea fagocitelor de suprafețele lor și îngreunează aderența. Organismele cu capsule mari includ Streptococcus pneumoniae și Haemophilus influenzae tip b.

Microorganismele puternic încapsulate ca acestea pot fi fagocitate numai dacă fagocitul prinde microorganismul pe o suprafață aspră, cum ar fi un vas de sânge, un cheag de sânge sau o fibră de țesut conjunctiv, de care microbul nu se poate îndepărta.

Alți microbi pot fi ingerați, dar nu uciși. De exemplu, Staphylococcus produce leucocidine care pot ucide fagocitele provocând eliberarea propriilor enzime lizozomale ale fagocitelor în citoplasma sa. Streptolizina eliberată de streptococi are un mecanism similar.

O serie de agenți patogeni intracelulari secretă toxine care formează pori care lizează membranele celulelor fagocitelor o dată în interiorul fagocitului. De exemplu, Trypanosoma cruzi (agentul cauzator al bolii Chagas) și Listeria monocytogenes (agentul cauzal al listeriozei), produc complexe de atac membranar care lizează membranele fagolizozomului și eliberează microbii în citoplasma fagocitelor, unde se propagă. Mai târziu, microbii secretă mai mulți complexe de atac membranar care lizează membrana plasmatică (vezi pagina 467) și eliberează microbii din fagocit, ducând la liza fagocitului și la infectarea celulelor învecinate de către microb.

Încă alți microbi au capacitatea de a supraviețui în interiorul fagocitelor. Coxiella burnetii, agentul cauzator al febrei Q, necesită de fapt pH-ul scăzut din interiorul unui fagolizozom pentru a se replica. L. monocytogenes, Shigella (agentul cauzator al shigelozei) și Rickettsia (agentul cauzator al febrei petale și al tifosului din Munții Stâncoși) au capacitatea de a scăpa dintr-un fagozom înainte ca ii să fuzioneze cu un lizozom. Mycobacterium tuberculosis (agentul cauzal al tuberculozei), HIV (agentul cauzal al SIDA), Chlamydia (agentul cauzal al trahomului, ureterita nongonococică, limfogranulomul venerean), Leishmania (agentul cauzal al leishmaniozelor) și Plasmodium (paraziții malariei) pot preveni atât tezofazozomul acid, cât și fuziunea proprie a acidului. enzime digestive. Microbii se înmulțesc apoi în fagocit, umplându-l aproape complet. În cazuri rare, fagocitul moare și microbii sunt eliberați prin autoliză și infectează alte celule. Alți microbi, cum ar fi agenții cauzatori ai tularemiei și brucelozei, pot rămâne latenți în fagocite luni sau ani la un moment dat.

Bicîilmele joacă, de asemenea, un rol în sustragerea fagocitelor. Bacteriile care fac parte din biofilme sunt mult mai rezistente la fagocitoză, deoarece fagocitele nu pot desprinde bacteriile din biofilm înainte de fagocitoză. În plus, răspunsul neutrofilelor împotriva P. aeruginosa într-un biofilm este mai lent decât împotriva bacteriilor care plutesc liber. În plus, deși unele bacterii dintr-un biofilrn, cum ar fi Pseudomonas aeruginosa, pot activa răspunsul la explozia oxidativă, acesta este mai slab decât în bacteriile care plutesc liber. Animații Factori de virulență: Ascunderea de apărările gazdei, inactivarea apărărilor gazdei; Fagocitoza: Privire de ansamblu, mecanism, microbi care o evadează

(ÎȚI ÎNȚELEGEREAVĂ

- mult <ed și macrofagele rătăcitoare fac? 16-9

Care este rolul TLR-urilor în fagocitoză? 16-10 V* Cum evită fiecare dintre aceste bacterii distrugerea de către fagocite?

Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Rickettsia 16-11

* * *

Pe lângă faptul că oferă rezistență înnăscută (nespecifică) gazdei, fagocitoza joacă un rol în imunitatea adaptivă. Macrofagele ajută celulele 1 și B să îndeplinească funcții imune adaptative vitale. În capitolul 17, vom discuta mai detaliat cum fagocitoza susține imunitatea adaptativă.

În secțiunea următoare, vom vedea cum fagocitoza apare adesea ca parte a unui alt mecanism înnăscut de rezistență: inflamația.

Caz clinic

Leucocitele, inclusiv neutrofilele și macrofagele, formează partea c) din a doua linie de apărare. Conform rezultatelor de laborator, numărul de globule albe al lui Jacob este puțin ridicat. Leucocitoza apare în timpul unei infecții fungice, dar pediatrul lui Jacob este îngrijorat de faptul că leucocitele nu își fac treaba. Verificați acest lucru, apoi solicită un test de tetrazoliu cu nitroblue (NBT), care se efectuează pe un frotiu de sânge pe o lamă de microscop. Neutrofilele normale vor reduce colorantul galben, nitroblue tetrazolium, la un precipitat albastru insolubil. Neutrofilele lui Iacov nu produc acest rezultat; neutrofilele lui nu funcționează așa cum ar trebui. În mod normal, aderența unei celule țintă, cum ar fi o bacterie, la membrana plasmatică a neutrofilelor stimulează neutrofilul să producă NADPH (vezi figura). Aceasta este urmată de o explozie oxidativă letală de peroxid de hidrogen.

Ce cale metabolică produce NADPH pentru o celulă?

463

Inflamaţie

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

16-12 Enumerați etapele inflamației.

5-13 Descrieți rolurile vasodilatației, kininelor, prostaglandinelor și leucotrienelor în inflamație.

5-14 Descrieți migrarea fagocitelor.

Deteriorarea țesuturilor corpului declanșează un răspuns local defensiv numit inflamație, o altă componentă a celei de-a doua linii de apărare (vezi Figura 16.1). Daunele pot fi cauzate de injectia microbiană, agenți fizici (cum ar fi căldura, energia radiantă, electricitatea sau

obiectele ascuțite) sau agenții chimici (acizi, baze și gaze). Inflamația este de obicei caracterizată de patru semne și simptome: roșeață, durere, căldură și umflare. Uneori este prezentă o a cincea, pierderea funcției; apariția acesteia depinde de locul și de amploarea daunelor.

. ■ Utilizarea unei inflamaţii este eliminată într-o perioadă relativ scurtă de timp, răspunsul inflamator este intens şi este denumit inflamaţie acută. Un exemplu este răspunsul la un furuncul cauzat de S. aureus. Dacă, în schimb, cauza unei inflamații este dificil sau imposibil de îndepărtat, răspunsul inflamator este mai durabil, dar mai puțin intens (deși în general mai distructiv). Acest tip de inflamație este denumit inflamație cronică. Un exemplu este răspunsul la o infecție cronică precum tuberculoza, cauzată de M. tuberculosis.

Inflamația are următoarele funcții: (1) să distrugă agentul dăunător, dacă este posibil, și să îl îndepărteze din organism pe acesta și subprodusele acestuia; (2) în cazul în care distrugerea nu este posibilă, limitarea efectelor asupra organismului prin închiderea sau blocarea agentului dăunător și a produselor secundare ale acestuia; și (3) pentru a repara sau înlocui țesutul deteriorat de agentul dăunător sau de produsele secundare ale acestuia.

în timpul stadiilor incipiente ale inflamației, structurile microbiene, cum ar fi flagelii, lipopolizaharidele (LPS) și ADN-ul bacterian stimulează receptorii Toll-like ai macrofagelor pentru a produce citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa (TNF-a). Ca răspuns la TNF-a din sânge, ficatul sintetizează un grup de proteine numite proteine de fază acută; alte proteine în fază acută sunt prezente în sânge într-o formă inactivă și sunt transformate într-o formă activă în timpul inflamației. Proteinele în fază acută induc atât răspunsuri locale, cât și sistemice și includ proteine precum proteina C reactivă, lectina care leagă manoza (pagina 467) și câteva proteine specializate, cum ar fi fibrinogenul pentru coagularea sângelui și kininele pentru vasodilatație.

Toate celulele implicate în inflamație au receptori pentru 1'NF-a și sunt activate de acesta pentru a produce mai mult propriul TNF-a. Acest lucru amplifică răspunsul inflamator. Din păcate, producția excesivă de TNF-a poate duce la tulburări precum artrita reumatoidă și boala Crohn. În capitolul 18 (pagina 512), veți afla că anticorpii monoclonali sunt utilizați terapeutic pentru a trata astfel de tulburări inflamatorii.

1 sau în scopurile discuției noastre, vom împărți procesul de inflamație în trei etape: vasodilatație și permeabilitate crescută a vaselor de sânge, migrarea fagocitelor și fagocitoza și repararea țesuturilor.

? Substanțele chimice precum histamina, kininele, prostaglandinele, leucotrienele și citokinele (reprezentate ca puncte albastre) sunt eliberate de celulele deteriorate.

Se formează cheaguri de slood.——'

' Incepe sa se formeze abcesul (zona portocalie).

(b) Vasodilatația și permeabilitatea crescută a vaselor de sânge

V?) Marginare — fagocitele se lipesc de endoteliu.

Diapedeză - fagocitele se strecoară între celulele endoteliale.

apar bacterii invadatoare. L /X

Macrofag

Figura 16.8 Procesul de inflamație, (a) Deteriorarea țesutului altfel sănătos - în acest caz, pielea, (b) Vasodilatația și permeabilitatea crescută a vaselor de sânge, (c) Migrarea fagocitelor și fagocitoza bacteriilor și a resturilor celulare de către macrofage și neutrofii. Macrofagele se dezvoltă din monocite, (d) Repararea țesutului deteriorat.

Care sunt semnele și simptomele inflamației?

Vasodilatația și permeabilitatea crescută a vaselor de sânge

Imediat după lezarea țesuturilor, vasele de sânge se dilată (crește în diametru) în zona afectată, iar permeabilitatea lor crește (Figura 16.8a și Figura 16.8b). Dilatarea vaselor de sânge, numită vasodilatație, crește fluxul de sânge către zona afectată și este responsabilă pentru înroșirea (eritemului) și căldura asociată cu inflamația.

Permeabilitatea crescută permite substanțelor defensive reținute în mod normal în sânge să treacă prin pereții vaselor de sânge și să intre în zona rănită. Creșterea permeabilității, care permite fluidului să treacă din sânge în spațiile tisulare, este responsabilă pentru edem (acumularea de lichid) de inflamație. Durerea de inflamație poate fi cauzată de leziuni ale nervilor, iritații cauzate de toxine sau presiunea edemului.

, Vasodilatația și creșterea permeabilității vaselor de sânge sunt cauzate de o serie de substanțe chimice eliberate de celulele deteriorate ca răspuns la leziuni. O astfel de substanță este histamina, o substanță chimică prezentă în multe celule ale corpului, în special în mastocitele din țesutul conjunctiv, bazofilele circulante și trombocitele din sânge. Histamina este eliberată ca răspuns direct la vătămarea celulelor care o conțin; este de asemenea eliberat ca răspuns la stimularea de către anumite componente ale sistemului complement (discutat mai târziu). Granulocitele fagocitare atrase de locul leziunii pot produce, de asemenea, substanțe chimice care provoacă eliberarea de histamină.

Kininele sunt un alt grup de substanțe care provoacă vasodilatație și creșterea permeabilității vaselor de sânge. Kininele sunt prezente în plasma sanguină și, odată activate, joacă un rol în chemotaxie prin atragerea granulocitelor fagocitare, în principal neutrofile, în zona lezată.

Prostaglandinele, substanțe eliberate de celulele deteriorate, intensifică efectele histaminei și kininelor și ajută fagocitele să se deplaseze prin pereții capilari. Leucotrienele sunt substanțe produse de mastocite (celule deosebit de numeroase în

conjunctiv, țesutul pielii și sistemului respirator și în vasele de sânge) și bazofile. Leucotrienele provoacă o permeabilitate crescută a vaselor de sânge și ajută la atașarea fagocitelor la agenții patogeni. Diverse componente ale sistemului complement stimulează eliberarea histaminei, atrag fagocitele și promovează fagocitoza.

Macrofagele fixate activate secretă și citokine, care produc vasodilatație și permeabilitate crescută. Vasodilatația și permeabilitatea crescută a vaselor de sânge ajută, de asemenea, la livrarea elementelor de coagulare a sângelui în zona rănită. @ Cheagurile de sânge care se formează în jurul locului de activitate împiedică răspândirea microbilor (sau a toxinelor acestuia) în alte părți ale corpului.

0 Ca urmare, poate exista o colecție localizată de puroi, un amestec de celule moarte și fluide corporale, într-o cavitate formată prin degradarea țesuturilor corpului. Acest focar de infecție se numește abces. (, abcesele comune includ pustule și furuncule.

În ciuda rolului lor pozitiv în procesul inflamator, prostaglandinele sunt, de asemenea, asociate cu durerea legată de inflamație. Medicamente precum ibuprofenul și aspirina sunt frecvent utilizate pentru a atenua durerea, deoarece inhibă producția de prostaglandine. Din păcate, aceste medicamente interferează și cu capacitatea stomacului de a se proteja de sucurile gastrice acide. Prin urmare, utilizarea pe termen lung a acestor medicamente poate provoca tulburări de stomac, arsuri la stomac și ulcere.

Următoarea etapă a inflamației implică migrarea fagocitelor în zona lezată.

Migrația fagocitelor și fagocitoza

În general, în decurs de o oră de la inițierea procesului de inflamație, fagocitele apar pe scenă (Figura 16.8c). 0 Pe măsură ce fluxul de sânge scade treptat, fagocitele (atât neutrofilele, cât și monocitele) încep să se lipească de suprafața interioară a endoteliului (căptușeala) vaselor de sânge. Acest proces de lipire ca răspuns la citokinele locale se numește marginare. Citokinele modifică moleculele de adeziune celulară (CAM) de pe celulele care căptușesc vasele de sânge, determinând lipirea fagocitelor la locul inflamației. (xMarginarea este implicată și în măduva osoasă roșie, unde citokinele pot elibera fagocitele în circulație atunci când sunt necesare.) Atunci când fagocitele colectate încep să se strecoare între celulele endoteliale ale vasului de sânge pentru a ajunge în zona deteriorată. Această migrare, care seamănă cu mișcarea ameboidului, se numește diapedeză; procesul de migrare poate dura până la 2 minute. Fagocitele încep apoi să distrugă microorganismele invadatoare prin fagocitoză.

După cum am menționat mai devreme, anumite substanțe chimice atrag neutrofilele la locul leziunii (chemotaxie). Acestea includ substanțe chimice produse de microorganisme și chiar de alte neutrofile; alte substanțe chimice sunt kininele, leucotrienele, chemokinele și componentele sistemului complement. Chemokinele sunt citokine care sunt chemotactice pentru fagocite și celulele T și astfel stimulează atât răspunsul inflamator, cât și un răspuns

imunitar adaptativ. Disponibilitatea unui flux constant de neutrofile este asigurată de producerea și eliberarea de granulocite suplimentare din măduva osoasă roșie.

Pe măsură ce răspunsul inflamator continuă, monocitele urmează granulocitele în zona infectată. Odată ce monocitele sunt conținute în țesut, ele suferă modificări ale proprietăților biologice și devin macrofage libere. Granulocitele predomină în stadiile incipiente ale infecției, dar tind să moară rapid. Macrofagele intră în imagine într-o etapă ulterioară a infecției, odată ce granulocitele și-au îndeplinit funcția. Sunt de câteva ori mai fagocitare decât granulocitele și sunt suficient de mari pentru a fagocita țesutul care a fost distrus, granulocitele care au fost distruse și microorganismele invadatoare.

După ce granulocitele sau macrofagele înghit un număr mare de microorganisme și țesuturi deteriorate, ele însele în cele din urmă se formează puroi, iar formarea acestuia continuă de obicei până când infecția dispare. Uneori, puroiul împinge la suprafața corpului sau într-o cavitate internă pentru dispersare. În alte ocazii, puroiul rămâne chiar și după încetarea infecției. În acest caz, puroiul este distrus treptat pe o perioadă de câteva zile și este absorbit de organism.

Pe cât de eficientă este fagocitoza în a contribui la rezistența înnăscută, există momente în care mecanismul devine mai puțin funcțional ca răspuns la anumite condiții. De exemplu, odată cu vârsta, există o scădere progresivă a eficienței fagocitozei. Beneficiarii de transplanturi de inimă sau rinichi au apărarea înnăscută afectată» ca urmare a primirii de medicamente care împiedică respingerea transplantului. Tratamentele cu radiații pot deprima, de asemenea, răspunsurile imune înnăscute prin deteriorarea măduvei osoase roșii. Chiar și bolile plafonului precum SIDA și cancerul pot provoca o funcționare defectuoasă a apărărilor înnăscute. În cele din urmă, unii indivizi se nasc cu incapacitatea de a produce fagocite.

Repararea țesuturilor

Etapa finală a inflamației este repararea țesuturilor, procesul prin care țesuturile înlocuiesc celulele moarte sau deteriorate (Figura 16.8d). Reparația începe în timpul fazei active a inflamației, dar nu poate fi finalizată până când toate substanțele nocive nu au fost îndepărtate sau neutralizate la locul rănirii. Capacitatea unui țesut de a se regenera sau de a se repara singur depinde de tipul de țesut. De exemplu, pielea are o capacitate mare de regenerare, în timp ce țesutul muscular cardiac nu are o capacitate mare de regenerare.

Un țesut este reparat atunci când stroma sau parenchimul său produce celule noi. Stroma este țesutul conjunctiv de susținere, iar parenchimul este partea funcțională a țesutului. De exemplu, capsula din jurul ficatului care îl închide și îl protejează face parte din stroma deoarece nu este implicată în funcțiile ficatului; celule hepatice * hepatocite) care îndeplinesc funcțiile ficatului fac parte din parenchim. Dacă doar celulele parenchimatoase sunt active în reparare, are loc o reconstrucție perfectă sau aproape perfectă a țesutului. Un exemplu familiar de reconstrucție perfectă este o tăietură minoră a pielii, în care celulele

parenchimatoase sunt mai active în reparare. Cu toate acestea, dacă celulele reparatoare ale stromei pielii sunt mai active, se formează țesut cicatricial.

După cum sa menționat mai devreme, unii microbi au diverse mecanisme care le permit să evite fagocitoza. Asemenea microbi induc adesea un răspuns inflamator «.bionic, care poate duce la deteriorarea semnificativă a țesuturilor corpului. „Cea mai semnificativă caracteristică a inflamației cronice este acumularea și activarea macrofagelor în zona infectată. Citokinele eliberate de macrofagele activate induc fibroblastele în stroma tisulară pentru a sintetiza fibrele de colagen. Aceste fibre se adună pentru a forma țesut cicatricial, un proces numit fibroză. Deoarece țesutul cicatricial nu este specializat pentru a îndeplini funcțiile țesutului anterior sănătos, fibroza poate interfera cu funcționarea normală a țesutului. ® Inflamație prin animație; Prezentare generală, pași

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce scop servește inflamația? 16-12

Ce cauzează roșeața, umflarea și durerea asociate cu inflamația? 16-13

Ce este marginea? 16-14

Febră

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

16-15 Descrieți cauza și efectele febrei.

Inflamația este un răspuns local al organismului la vătămare. Există, de asemenea, răspunsuri sistemice sau generale; una dintre cele mai importante este febra, o temperatură corporală anormal de ridicată, o a treia componentă a celei de-a doua linii de apărare (vezi Figura 16.1). Cea mai frecventă cauză a febrei este infecția cu bacterii (și toxinele acestora) sau viruși.

Temperatura corpului este controlată de o parte a creierului numită hipotalamus. Hipotalamusul este uneori numit termostat al corpului și, în mod normal, este setat la 37 ° C (98,6 ° F). Se crede că anumite substanțe afectează hipotalamusul prin stabilirea acestuia la o temperatură mai ridicată. Amintiți-vă din capitolul 15 că atunci când fagocitele ingerează bacterii gram-negative, lipopolizaharidele (LPS) ale peretelui celular (endotoxine) sunt eliberate, determinând fagocitele să elibereze citokinele interleukina-1 (numite anterior pirogen endogen), împreună cu TNF-a. Aceste citokine determină hipotalamusul să elibereze prostaglandine care resetează termostatul hipotalamic la o temperatură mai ridicată, provocând astfel febră (vezi Figura 15.6, pagina 440).

Să presupunem că organismul este invadat de agenți patogeni și că setarea termostatului este crescută la 39 ° C (102,2 ° F). Pentru a se adapta la noua setare a termostatului, corpul răspunde prin constrângerea vaselor de sânge, creșterea ratei metabolismului și tremurând, toate acestea crescând temperatura corpului. Chiar dacă temperatura corpului crește mai

sus decât în mod normal, pielea rămâne rece și apar fiori. Această condiție, numită frison, este un semn clar că temperatura corpului crește. Când temperatura corpului atinge setarea termostatului, frigul dispare. Corpul va continua să-și mențină temperatura la 39°C până când citokinele sunt eliminate. Termostatul este apoi resetat la 37°C. Pe măsură ce infecția dispare, mecanismele de pierdere a căldurii, cum ar fi vasodilatația și transpirația intră în funcțiune. Pielea devine caldă, iar persoana începe să transpire. Această fază a febrei, numită criză, indică faptul că temperatura corpului scade.

Până la un anumit punct, febra este considerată o apărare împotriva bolilor. Interleukina-1 ajută la creșterea producției de celule T. Temperatura ridicată a corpului intensifică efectul interferonilor antivirale (pagina 471) și crește producția de transferine care scad fierul disponibil microbilor (pagina 473). De asemenea, deoarece temperatura ridicată accelerează reacțiile organismului, poate ajuta țesuturile corpului să se repare mai rapid.

Printre complicațiile febrei se numără tahicardia (ritmul cardiac rapid), care poate compromite persoanele în vârstă cu boală cardiopulmonară; rata metabolică crescută, care poate produce acidoză; deshidratare; dezechilibre electrolitice; convulsii la copiii mici; si delir si coma. De regulă, moartea are loc dacă temperatura corpului crește peste 44° până la 46°C (112° până la 114°F).

Ca și în cazul durerii asociate cu inflamația, ibuprofenul și aspirina pot fi, de asemenea, folosite pentru a reduce febra.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce un frison indică faptul că este pe cale să apară febră? 16-15

Cttiii&fl Caz

Calea pentozei produce NADPH. Pediatrul lui Jacob realizează că neutrofilelor lui Jacob trebuie să lipsească o oxidază și nu pot oxida NADPH. El îl diagnostichează pe Jacob cu boală granulomatoasă cronică (CGD), o boală recesivă moștenită legată de X în care fagocitele nu funcționează așa cum ar trebui. Este cauzată de o mutație a genei pentru NADPH oxidază.

Care este funcția NADPH oxidazei? (Sugestie: vezi pagina 114.)

466

Substanțe antimicrobiene

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE .

16-16 Enumerați componentele majore ale sistemului complement.

16-17 Descrieți trei căi de activare a complementului.

16-18 Descrieți trei consecințe ale activării complementului.

16-19 Definiți interferonii.

16-20 Comparați și contrastați acțiunile IFN-a și IFN-0 cu IFN-y. 16-21 Descrieți rolul proteinelor care leagă fierul în imunitatea înnăscută. 16-22 Descrieți rolul peptidelor antimicrobiene în imunitatea înnăscută, organismul produce anumite substanțe antimicrobiene, o componentă finală a celei de-a doua linii de apărare (vezi Figura 16.1), pe lângă factorii chimici menționați mai devreme. Printre cele mai importante dintre acestea se numără proteinele sistemului complement: interferonii, proteinele care leagă fierul și peptidele antimicrobiene.

Sistemul de complement

Sistemul de complement este un sistem defensiv format din peste 30 de proteine produse de ficat și care circulă în serul de sânge (vezi caseta de la pagina 472) și în țesuturile din organism. Sistemul de complement este numit așa deoarece „completează” celulele sistemului imunitar în distrugerea microbilor. Sistemul de complement nu este adaptabil și nu se modifică pe parcursul vieții unei persoane; din aceste motive, aparține sistemului imunitar înnăscut. Cu toate acestea, poate fi recrutat și adus în acțiune de către sistemul imunitar adaptativ, împreună, proteinele din sistemul complementului distrug microbii prin (1) citoliză, (2) inflamație și (3) fagocitoză și, de asemenea, previn deteriorarea excesivă a țesuturilor gazdă. Proteinele complementare sunt de obicei desemnate cu litera C mare și sunt inactive până când sunt împărțite în fragmente (produse). Proteinele sunt numerotate de la Cl la C9, numite după ordinea în care au fost descoperite. Fragmentele sunt proteine activate și sunt indicate prin literele mici a și b. De exemplu, proteina complementului inactiv C3 este împărțită în două fragmente activate, C3a și C3b. Fragmentele activate desfășoară acțiunile distructive ale Cl prin proteinele complementului C9. .

Proteinele din complement acționează în cascadă; adică o reacție declanșează alta, care la rândul său declanșează alta și așa mai departe. De asemenea, ca parte a cascadei, se formează mai mult produs cu fiecare reacție care urmează, astfel încât efectul este amplificat de multe ori pe măsură ce reacțiile continuă.

Rezultatul activării complementului

Proteina C3 poate fi activată prin trei mecanisme care vor fi descrise în scurt timp. Activarea lui C3 (Figura 16.9) este foarte importantă deoarece începe o cascadă care are ca rezultat citoliză, inflamație și fagocitoză.

C3 inactiv se împarte în C3a și C3b activate.

('b se leagă de suprafața unui microbi, iar receptorii de pe fagocite se atașează de C3b. Ihus C3b îmbunătățește fagocitoza prin acoperirea unui microb, proces numit opsonizare sau aderență imună. Opsonizarea promovează atașarea unui fagocit la un microbi.

■ ! C3b inițiază, de asemenea, o serie de reacții care au ca rezultat citoliză. În primul rând, C3b împarte C5 în C5b și C5a. Fragmentele G5b, C6, C7 și (.8 se leagă împreună secvențial și se inserează în membrana plasmatică a celulei invadatoare. C5b prin C8 acționează ca un receptor care atrage un fragment C9. Sunt adăugate fragmente C9 suplimentare pentru a forma un canal transmembranar. Împreună, C5b prin C8 și multiplele fragmente C9 formează complexul de atac membranar (MAC).

) Canalele (găurile) transmembranare ale MAC au ca rezultat citoliză, izbucnirea celulei microbiene datorită afluxului de lichid extracelular prin canale (Figura 16.10).

(.'3a și C5a se leagă de mastocite și le determină să elibereze histamină și alte substanțe chimice care cresc permeabilitatea vaselor de sânge în timpul inflamației (Figura 16.11). C5a funcționează, de asemenea, ca un factor chimiotactic foarte puternic care atrage fagocitele la locul unei infecții.

Se spune că bacteriile care nu sunt ucise de MAC sunt rezistente la MAC.

Membranele plasmatice ale celulelor gazdă conțin proteine care protejează împotriva lizei prin prevenirea atașării proteinelor MAC la suprafețele lor. De asemenea, MAC formează baza testului de fixare a complementului utilizat pentru diagnosticarea unor boli. Acest lucru este explicat în caseta de la pagina 472 și în Capitolul 18 (vezi Figura 18.10, pagina 519). Bacteriile Gram-negative sunt mai susceptibile la citoliză deoarece au doar unul sau foarte puține straturi de peptidoglican pentru a proteja membrana*plasmatică de efectele complementului. „Multe straturi de peptidoglican ale bacteriilor gram-pozitive limitează accesul complementului la membrana plasmatică și astfel interferează cu citoliza.

Cascada de proteine din complement care apare în timpul unei infecții se numește activare a complementului și poate apărea în trei căi.

Calea clasică

Calea clasică (figura 16.12), numită astfel deoarece a fost prima descoperită, este inițiată atunci când anticorpii se leagă de antigene (microbi) și are loc după cum urmează:

O Anticorpii se leagă de antigene (de exemplu, proteine sau

■ polizaharide gc de pe suprafața unei bacterii sau a unei alte celule), formând complexe antigen-anticorp. Complexele antigen-anticorp leagă și activează Cl.

0 Apoi, Cl activat activează C2 și C4 prin împărțirea lor. C2 este împărțit în fragmente numite C2a și C2b, iar C4 este împărțit în fragmente numite C4a și C4b.

(V C2a și C4b se combină și împreună activează C3 prin împărțirea lui în C3a și C3b. Fragmentele C3 inițiază apoi citoliza, inflamația și opsonizarea (vezi Figura 16.9).

Calea Alternativă

Calea alternativă este numită astfel deoarece a fost descoperită după calea clasică. Spre deosebire de calea clasică, calea alternativă nu implică anticorpi. Alternativa pa11.way este activată prin contactul dintre anumite proteine din complement și un agent patogen (Figura 16.13). O C3 este prezent constant în sânge. Se combină cu proteinele complement numite factor B, factor I) și factor P (properdin) de pe suprafața unui microbi patogen. Proteinele complementului sunt atrase de materialul de suprafață celulară microbiană (în cea mai mare parte complexe lipide-carbohidrați ale anumitor bacterii și ciuperci). Odată ce proteinele complementului se combină și interacționează, C3 este împărțit în fragmente C3a și C3b. Ca și în calea clasică, C3a participă la inflamație, iar C3b funcționează în citoliză și opsonizare (vezi Figura 16.9).

Calea Lectinei

Calea lectinei este cel mai recent mecanism descoperit pentru activarea complementului. Când macrofagele ingerează bacterii, viruși și alte materii străine prin fagocitoză, ele eliberează citokine care stimulează ficatul să producă lectine, proteine care se leagă de carbohidrați (Figura 16.14).

Rezultatele activării complementului

CONCEPTE-CHEIE

@ C3 inactivat se împarte în C3a și C3b activate.

zj) C3b se leagă de microbi, rezultând opsonizare.

C5a

receptor C5a

histamina

C5b

C5a

Mastocit

C3a

receptor C3a

Canal

C5b

Citoliza

Creșterea fagocitozei prin acoperire cu C3b

Membrana plasmatica microbiana

: C3a și C5a determină mastocitele să elibereze histamina, rezultând inflamație: C5a atrage și fagocitele.

jCj) C5b, C6, C7 şi C8 se leagă împreună secvenţial şi se inserează în membrana plasmatică microbiană, unde funcţionează ca un receptor pentru a atrage un fragment C9; se adaugă fragmente C9 suplimentare pentru a forma un canal. Împreună, C5b prin C8 și fragmentele multiple C9 formează complexul de atac al membranei, ducând la citoliză.

proteinele C3b

0 C3b împarte, de asemenea, C5 în C5a și C5b.

Creșterea permeabilității vaselor de sânge și a atracției chemotactice a fagocitelor

C6>—<

\C5b,

Sistemul de complement este un alt mod în care organismul luptă împotriva infecțiilor și distruge agenții patogeni. Această componentă a imunității înnăscute „completează” alte reacții imune. Complementul este un grup de peste 30 de proteine care circulă în ser și care sunt activate în cascadă: o proteină din complement o declanșează pe următoarea.

Cascada poate fi activată de un agent patogen direct sau printr-o reacție anticorp-antigen.

Împreună, aceste proteine distrug microbii prin (1) fagocitoză îmbunătățită, (2) inflamație și (3) citoliză.

Erupția microbilor din cauza afluxului de lichid extracelular prin canalul transmembranar format prin complexul de atac membranar

C1 este activat prin legarea la complexe antigen-anticorp.

-.J- C1 activat împarte C2 în C2a și C2b, iar 04 în C4a și C4b.

0 Citoliza cauzata de complement. Micrografie canapea bacterie în formă de tijă înainte de citoliză (stânga) și după citoliză (dreapta) Sursa: Retipărit din Schreiber, RD, și colab. „Activitatea bactericidă a instrumentului alternativ Pattiway generat din 11 proteine plasmatice izolate." Journal of Experimental Medicine, 149:870-882,1979.

Cum ajută complementul în combaterea infecțiilor?

O O astfel de lectină, lectina care leagă manoza (MBL), se leagă de hidratul de carbon manoză. MBL se leagă de mulți agenți patogeni, deoarece moleculele MBL recunosc un model distinct de carbohidrați care include manoza, care se găsește în pereții celulelor bacteriene și pe unii viruși. Ca rezultat al legării, MBL funcționează ca o opsonină pentru a îmbunătăți fagocitoza și

@ activează 02 și 04;

O C2a și C4b activează C3 (vezi Figura 16.9).

Reglementarea Complementului

Odată ce complementul este activat, capacitățile sale distructive încetează de obicei foarte repede pentru a minimiza distrugerea celulelor gazdă. Acest lucru este realizat prin diferite proteine de reglare din sângele gazdei și pe anumite celule, cum ar fi celulele sanguine. 7el

C2a și C4b se combină și activează C3, împărțindu-l în C3a și C3b (vezi și Figura 16.9).

Opsonizarea

Citoliza

Inflamaţie

I6. 2 Calea clasică de activare a complementului. Această cale este inițiată de o reacție antigen-anticorp. Împărțirea C3 în C3a și C3b începe o cascadă care are ca rezultat citoliză, inflamație și opsonizare (vezi și Figura 16.9).

K3 Ce se întâmplă după C3

este scindată în C3a și C3b?

Figura 16.11 Inflamația stimulată de complement, (a) C3a și C5a legate de mastocite, bazofile și trombocite declanșează eliberarea de histamină, care crește permeabilitatea vaselor de sânge, (b) C5a funcționează ca un factor chemotactic care atrage fagocitele la locul de activare a complementului. .

Figura 16.13 Cale alternativă de activare a complementului. Această cale este inițiată prin contactul dintre anumite proteine ale complementului (C3 și factorii B, ®J și P) și un agent patogen. Nu există anticorpi implicați. Odată ce C3a și C3b sunt formate, ele participă la citoliză, inflamație și opsonizare pe calea clasică (vezi și Figura 16.9).

Cum este calea alternativă similară cu calea clasică?

proteinele reglatoare sunt prezente la concentrații mai mari decât proteinele complementului. Un exemplu de proteină reglatoare este CD59, care împiedică asamblarea moleculei C9 pentru a forma MAC. Proteinele provoacă descompunerea complementului activat și funcționează ca inhibitori și enzime distructive.

Complement și boală

Pe lângă importanța sa în apărare, sistemul complement își asumă un rol în cauzarea bolii ca urmare a deficiențelor moștenite. Deficiențele de Cl, C2 sau C4 provoacă tulburări vasculare de colagen care duc la hipersensibilitate (anafilaxie); deficiența de C3, deși rar, are ca rezultat o susceptibilitate crescută la infecții recurente cu microbi piogeni; iar defectele C5 până la C9 au ca rezultat o susceptibilitate crescută la infecțiile cu Neisseria meningitidis și N. gonorrhoeae. Complementul poate juca un rol în bolile cu o componentă imunitară, cum ar fi astmul, lupusul eritematos sistemic, diferitele forme de artrită, scleroza multiplă și boala inflamatorie intestinală. Complementul a fost, de asemenea, implicat în boala Alzheimer și alte tulburări neurodegenerative.

Evitarea sistemului de complement

Unele bacterii evadează sistemul complementului prin intermediul capsulelor lor, care împiedică activarea complementului. De exemplu, unele capsule conţin cantităţi mari de o substanţă numită acid sialic, care descurajează opsonizarea și formarea MAC. Alte

Cum diferă lectina și căile alternative de calea clasică?

capsulele inhibă formarea C3b și C4b și acoperă C3b pentru a preveni contactul acestuia cu receptorul de pe fagocite. Unele bacterii gram-negative, cum ar fi Salmonella, pot prelungi polizaharida O a LPS-ului lor (vezi pagina 87), ceea ce previne formarea MAC. Alte bacterii gram-negative, cum ar fi Neisseria gonorrhoeae, Bordetella pertussis şi Haemophilus influenzae, își atașează acidul sialic la zaharurile din membrana exterioară, care în cele din urmă inhibă formarea MAC. Cocii gram-pozitivi eliberează o enzimă care descompune C5a, fragmentul care servește ca un lactor chemotactic care atrage fagocitele. În ceea ce privește virușii, unii viruși, cum ar fi virusul Epstein-Barr, se atașează la receptorii de complement de pe celulele corpului pentru a iniția ciclul lor de viață.

Sistemul de completare a animațiilor: prezentare generală, activare, rezultate .

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce este complementul? Dacă-16

Enumerați pașii activării complementării prin (1) calea clasică, (2) calea alternativă și (3) calea lectinei. 16-17 P**" Rezumați rezultatele majore ale activării complementului. 16-18

Virușii noi eliberați de celula gazdă infectată cu virus infectează celulele gazdă învecinate.

Virusul infectant induce, de asemenea, celula gazdă să producă interferon ARNm (IFN-mARN), care este tradus în interferoni alfa și beta.

Virusul infectant 1

'ARN viral

Nucleu

Traducere

■ Oroteine antivirale (AVP)

@ Interferonii eliberați de celula gazdă infectată cu virus se leagă de membrana plasmatică sau receptorii membranei nucleare de pe celulele gazdă vecine neinfectate, determinându-le să sintetizeze proteine antivirale (AVP). Acestea includ oligoadenilat sintetaza și protein kinaza.

.jy Transcriere

Transcriere

IFN-ARNm

Alfa

și interferoni betax

Traducere

73) AVP-urile degradează ARNm viral și inhibă sinteza proteinelor - și astfel interferează cu replicarea virală.

Celulă gazdă infectată cu virus

Celula gazdă vecină

Acțiunea antivirală a interferonilor alfa și beta (IFN). specifice celulei, dar nu specifice virusului.

Interferonii sunt gazdă-

[21

Cum funcționează interferonul

opri virusurile?

interferoni

Deoarece virușii depind de celulele lor gazdă pentru a furniza multe funcții de multiplicare irală, este dificil să se inhibe multiplicarea virală fără a afecta însăși celula gazdă. O modalitate prin care gazda infectată combate infecțiile virale este cu o familie de citokine numite interferoni. Interferonii (IFN) sunt o clasă de proteine antivirale similare produse de anumite celule animale, cum ar fi limfocitele și macrofagele, după stimularea virală. Una dintre funcțiile principale ale interferonilor este de a interfera cu multiplicarea virală.

O caracteristică interesantă a interferonilor este că aceştia sunt specifici celulei gazdă, dar nu specifici virusului. Interferonii produși de celulele umane protejează celulele umane, dar produc puțină activitate antivirală pentru celulele altor specii, cum ar fi șoarecii sau puii. Cu toate acestea, interferonii unei specii sunt activi împotriva unui număr de virusuri diferite.

Pofta, deoarece speciile de animale diferite produc interferoni diferiți, diferite tipuri de celule ale aceluiași animal produc, de asemenea, interferoni diferiți. Interferonii umani sunt de trei tipuri principale: interferon alfa (IFN-a), interferon beta (IFN-0) și interferon gamma (IFN-y). Există, de asemenea, diferite subtipuri de interferoni în fiecare dintre grupurile principale. În corpul uman, interferonii sunt produși de fibroblastele din țesutul conjunctiv și de limfocite și alte leucocite. Fiecare dintre cele trei tipuri de interferoni produși de aceste celule poate avea un efect ușor diferit asupra organismului. . .

Toți interferonii sunt proteine mici, cu greutăți moleculare între 15.000 și 30.000. Sunt destul de stabile la pH scăzut și sunt destul de rezistente la căldură.

Interferonul gamma este produs de limfocite; induce neutrofilele și macrofagele să omoare bacteriile. IFN-y determină macrofagele să producă oxid nitric care pare să omoare bacteriile, precum și celulele tumorale prin inhibarea producției de ATP. După cum veți vedea în capitolul 17, IFN-y crește expresia clasei I și clasei I! molecule și crește prezentarea antigenului.

Atât IFN-a cât și IFN-0 sunt produse de celulele gazdă infectate cu virus numai în cantități foarte mici și difuzează către celulele vecine neinfectate (Figura 16.15). Ele reacţionează cu receptorii de plasmă sau membrana nucleară, determinând celulele neinfectate să producă ARNm pentru sinteza proteinelor antivirale (AVP). Aceste proteine sunt enzime care perturbă diferite stadii de multiplicare virală. De exemplu, un AVP, numit oligoadenilat sintetază, degradează ARNm viral. O alta, numita protein kinaza, inhiba sinteza proteinelor.

Datorită proprietăților lor benefice, interferonii ar părea a fi substanțe antivirale ideale, dar există anumite probleme. În primul rând, interferonii sunt eficienți numai pentru pei <<;ds scurte, hei nu rămân stabili pentru perioade lungi de timp în organism. Și atunci când sunt injectați, interferonii au efecte secundare, cum ar fi greață, oboseală, dureri de cap, vărsături, scădere în greutate și febră. Concentrațiile mari de interferoni sunt toxice pentru inimă, ficat, rinichi și măduva osoasă roșie. Ele joacă de obicei un rol major în infecțiile care sunt acute și pe termen scurt, cum ar fi răceala și gripa. O altă problemă este că nu au niciun efect asupra virusului multi ip! Rație în celulele deja infectate. De asemenea, unii viruși, cum ar fi adenovirusurile (care provoacă infecții respiratorii), au mecanisme e rezistente care inhibă AVP-urile. În plus, unii viruși,

cum ar fi virusul hepatitei B, nu induc producerea de cantități suficiente de interferon în celulele gazdă după stimularea virală.

Importanța interferonilor în protejarea organismului împotriva virușilor, precum și potențialul lor ca agenți anticancerigen, a făcut ca producția lor în cantități mari să fie o prioritate de top pentru sănătate. Mai multe grupuri de oameni de știință au aplicat cu succes tehnologia ADN-ului recombinant în inducerea anumitor specii de bacterii să producă interferoni. (Această tehnică este descrisă în Capitolul 9.) Interferonii produși cu tehnici de ADN recombinant, numiți interferoni recombinați (rIFN), sunt importanți din două motive: sunt puri și sunt abundenți.

În studiile clinice, IFN-urile nu au prezentat efecte împotriva unor tipuri de tumori și doar efecte limitate împotriva altora. Alfa interferonul (Intron A) este aprobat în Statele Unite pentru tratarea mai multor tulburări asociate virusului. Unul este sarcomul Kaposi, un cancer care apare adesea la pacienții infectați

Cazul Clin.îcal

În neutrofile, NADPH este reoxidat la $NADP^+$ de un complex membranar numit NADP oxidază, care folosește electronul pentru a produce un radical superoxid (O_2') din O_2. Superoxidul va fi transformat în peroxid de hidrogen, iar explozia rezultată de H_2O_2 ucide agentul patogen. Pediatrul lui Jacob trebuie să găsească o modalitate de a-și stimula sistemul imunitar pentru a ucide ciupercile care au invadat fluxul sanguin al lui Jacob.

Ce enzimă transformă radicalii superoxid în peroxid de hidrogen? (Consultați figura Cazul clinic de la pagina 463.) Ce tratament credeți că ar trebui să sugereze medicul pediatru lui Jacob pentru CGD lui Jacob?

Cu HIV. Alte utilizări aprobate pentru IFN-a includ tratarea herpesului genital, cauzat de herpesvirus; hepatita B și C cauzată de virusurile hepatitei B și C; melanom malign; boala

Crohn; artrita reumatoida; și eucemie cu celule păroase. De asemenea, interferonul alfa este testat pentru a vedea dacă poate încetini dezvoltarea SIDA la persoanele infectate cu HIV. O formă de IFN 0 (Betaferon) încetinește. progresia sclerozei multiple (SM) și scade frecvența și severitatea atacurilor de SM. O altă formă de IFN-0 (Actimmune) este utilizată pentru a trata osteoporoza.

Proteine care leagă fierul

Cos: bacteriile patogene necesită cantități adecvate de fier pentru creșterea și reproducerea lor vegetativă. Oamenii au nevoie de fier ca o componentă a citocromilor din lanțul de transport de electroni, un cofactor pentru sistemele enzimatice și ca parte a hemoglobinei, care transportă oxigenul în organism. Deci, avem o situație interesantă în care mulți agenți patogeni și oameni concurează pentru fierul disponibil pentru supraviețuirea lor.

Concentrația de fier liber în corpul uman este scăzută, deoarece cea mai mare parte a acestuia este legată de molecule precum transferrina, lactoferina, feritina și hemoglobina. Acestea se numesc proteine care leagă fierul, iar funcția lor este de a transporta și stoca fier. I ransferina se găsește în sânge și fluide tisulare. Lactoferina se găsește în lapte, salivă și mucus. Feritina este localizată în ficat, splină și măduva osoasă roșie, iar hemoglobina este localizată în celulele roșii din sânge. Proteinele care leagă fierul nu numai că transportă și stochează fierul, dar și, prin aceasta, privează majoritatea agenților patogeni de fierul disponibil.

Pentru a supraviețui în corpul uman, multe bacterii patogene obțin fier secretând proteine numite siderofori (vezi Figura 15.3 la pagina 436). Amintiți-vă că sideroforii concurează pentru a elimina fierul din proteinele care leagă fierul legându-l mai strâns. Odată format complexul fier-siderofor, acesta este preluat de receptorii siderofori de pe suprafața bacteriană și adus în bacterie; apoi fierul este despărțit de siderofor și utilizat. (În unele cazuri, fierul intră în bacterie în timp ce sideroforul rămâne afară.)

Câțiva agenți patogeni nu folosesc mecanismul sideroforului pentru a obține fier. De exemplu, Neisseria meningitidis, agentul cauzal al meningitei, produce receptori pe suprafața sa care se leagă direct de proteina care leagă fierul. Apoi proteina care leagă fierul, împreună cu fierul său, este preluată în celula bacteriană. Unii agenți patogeni, cum ar fi Streptococcus pyogenes, eliberează hemolizină, o proteină care provoacă liza (distrugerea) globulelor roșii. Hemoglobina este apoi degradată de alte proteine bacteriene pentru a capta fierul.

Peptide antimicrobiene

Deși au fost descoperite destul de recent, peptidele antimicrobiene (AMP) pot fi una dintre cele mai importante componente ale imunității înnăscute (vezi și (.capitolul 20, pagina 585). Peptidele antimicrobiene sunt peptide scurte care constau dintr-un lanț de aproximativ 12 până la 50 de aminoacizi sintetizați pe ribozomi. până în prezent, peste 600 de AMP au fost descoperite în aproape toate plantele și animalele au un spectru larg de activități

antimicrobiene, inclusiv activitate împotriva bacteriilor, virușilor și a paraziților eucarioți 460).

Modurile de acțiune ale AMP includ inhibarea sintezei peretelui celular; ■ formarea porilor în membrana plasmatică, rezultând liză; și distrugerea ADN-ului și ARN-ului. Printre AMP-urile produse de oameni se numără dermcidina, produsă de glandele sudoripare; defensine și catelicidine, produse de neutrofile, macrofage și epiteliu; și trombocidină, produsă de trombocite.

Oamenii de știință sunt interesați în special de AMP din mai multe motive. Pe lângă spectrul lor larg de activitate, AMP-urile au demonstrat sinergie (lucrând împreună) cu alți agenți antimicrobieni, astfel încât efectul lucrului împreună este mai mare decât cel al lucrului separat. AMP-urile sunt, de asemenea, foarte stabile pe o gamă largă de pH. Ceea ce este deosebit de semnificativ este că microbii nu par să dezvolte rezistență, chiar dacă microbii sunt expuși la ei pentru perioade lungi de timp. '

Pe lângă efectul distrugător al AMP-urilor, ei participă și la o serie de alte funcții imunitare. De exemplu, AMP-urile pot sechestra LPS-ul de bacterii gram-negative. Amintiți-vă că componenta lipidă A a LPS funcționează ca o endotoxină și este responsabilă pentru simptomele asociate cu infecția cu bacterii gram-negative (șoc septic). S-a descoperit că AMP-urile atrag energic celulele dendritice, care distrug microbii prin fagocitoză și inițiază un jtspc nse imun adaptativ. De asemenea, s-a demonstrat că AMP-urile recrutează mastocite, care cresc permeabilitatea vaselor de sânge și vasodilatația. Acest lucru provoacă inflamație, care distruge microbii, limitează gradul de deteriorare și inițiază repararea țesuturilor.

I Caz clinic rezolvat

Superoxid dismutaza (SOD) este folosită pentru a converti radicalii superoxid H în oxigen molecular și peroxid de hidrogen.

Pediatrul lui Jacob sugerează tratarea lui Jacob cu recomandări

Interferonul gamma I binant (IFN-y), care va incita neutrofilele I și macrofagele lui Jacob pentru a ucide bacteriile. Metoda de acțiune nu este cunoscută, iar IFN-y nu este un remediu; Jacob trebuie să i..e IFN-y pentru tot restul vieții sau până când va putea primi un

| transplant de măduvă osoasă.

Tabelul 16.2 conține un rezumat al apărării imunității înnăscute.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce este interferonul? 16-19

De ce IFN-a și IFN-0 au același receptor pe celulele țintă, dar iFN-y are un receptor diferit? 16-20

IS Care este rolul sideroforilor în infecție? 16-21*

De ce sunt oamenii de știință interesați de AMP? 16-22

* * *

În capitolul 17, vom discuta principalii factori care contribuie la imunitatea adaptativă.

TABELUL 16.2 Rezumatul apărărilor imunității înnăscute

PRIMA LINIE DE APARARE: PIELEA SI MEMBRANELE MUCOASE

FACTORI FIZICI

A DOUA LINIE DE APĂRARE

CELULELE DE DEFENSARE

SUBSTANȚE ANTIMICROBIENE

Provoacă citoliza microbilor, promovează fagocitoza și contribuie la inflamație.

Protejați plafoanele gazdei neinfectate de infecția virală.

Inhiba creșterea anumitor bacterii prin reducerea cantității de fier disponibil.

Inhiba sinteza peretelui celular, formeaza pori in membrana plasmatica care provoaca liza; și distrug ADN și ARN.

Stucly Outline

Master'ngM'CROBIGOLOGIE

Evaluați-vă înțelegerea cu chestionare, revizuire a microbilor și un post-test de capitol la www.masteringmicrobiology.com.

Introducere (pag. 451)

Capacitatea de a alunga boala prin apărarea corpului se numește imunitate.

Lipsa imunitatii se numeste susceptibilitate.

Conceptul de imunitate (pag. 452)

Imunitatea înnăscută se referă la toate apărările organismului care protejează organismul

împotriva oricărui agent patogen. '

Imunitatea adaptativă se referă la apărarea (anticorpii) împotriva unor microorganisme specifice.

Receptorii de tip Toll din membranele plasmatice ale macrofagelor și celulelor dendritice se leagă de microbii invadatori.

■ PRIMA LINIE DE APĂRARE: PIELEA ȘI MEMBRANELE MUCOASE (pag. 453—455)

Prima linie de apărare a organismului împotriva infecțiilor este o barieră fizică și substanțele chimice nespecifice ale pielii și mucoaselor.

Factori fizici (PP. 453-455)

Structura pielii intacte și cheratina proteică rezistentă la apă asigură rezistență la invazia microbiană.

Unii agenți patogeni pot pătrunde în mucoasele.

Aparatul lacrimal protejează ochii de substanțele iritante și de microorganisme.

Saliva spală microorganismele de pe dinți și gingii.

Mucusul captează multe microorganisme care pătrund în tractul respirator și gastrointestinal; în tractul respirator inferior, scara rulantă ciliară mișcă mucusul în sus și în afară.

Fluxul de urină mută microorganismele din tractul urinar, iar secrețiile vaginale mută microorganismele din vagin. '

Factori chimici (pag. 455)

Acizii grași din sebum și ceară inhibă creșterea bacteriilor patogene.

Transpirația spăla microorganismele de pe piele.

Lizozima se găsește în lacrimi, salivă, secreții nazale și transpirație.

Aciditatea ridicată (pH 1,2-3,0) a sucului gastric previne creșterea microbiană în stomac.

Microbiotă normală și înnăscută

Imunitate (PP. 455-456) ,

Microbiota normală modifică mediul, un proces care poate preveni creșterea agenților patogeni.

■ A DOUA LINIE DE APĂRARE (pag. 456-47«

Pătrunderea unui microbi în prima linie de apărare încurajează producerea de fagocite, inflamație, febră și substanțe antimicrobiene.

Elemente formate în sânge (PP. 456-458)

.. Sângele este format din plasmă (fluid) și elemente formate (celule și fragmente celulare).

Leucocitele (globulele albe) sunt împărțite în granulocite (neutrofile, bazofile, eozinofile) și agranulocite.

)in timpul multor infectii, numarul de leucocite creste (leucocitoza); unele infectii se caracterizeaza prin leucopenie (scaderea leucocitelor).

Sistemul limfatic (pp. 453-459)

Sistemul limfatic este format din vase limfatice, ganglioni limfatici și țesut limfoid.

Lichidul interstițial este returnat în plasma sanguină prin vasele limfatice.

Fagocite (PP. 460-463)

■. i hagocitoza este ingestia de microorganisme sau de particule de către o celulă.

Fagocitoza este realizată de fagocite, anumite tipuri de globule albe sau derivații acestora.

Acțiunile celulelor fagocitare (pag. 460)

Dintre granulocite, neutrofilele sunt cele mai importante fagocite.

Monocitele mărite devin macrofage rătăcitoare și macrofage fixe.

Macrofagele fixe sunt localizate în țesuturile selectate și fac parte din sistemul fagocitar mononuclear.

Granulocitele predomină în stadiile incipiente ale infecției, în timp ce monocitele predomină pe măsură ce infecția scade.

Mecanismul fagocitozei (p. 460-462)

Chemotaxia este procesul prin care fagocitele sunt atrase de microorganisme.

Receptorii de tip Toll de pe un fagocit aderă la celulele microbiene; aderența poate fi facilitată prin opsonizare - acoperirea microbilor cu proteine serice.

Pseudopode o! fagocitele învăluie microorganismul și îl înglobează într-un fagozom pentru a completa ingestia.

Multe microorganisme fagocitate sunt ucise de enzimele lizozomale și agenții oxidanți.

Evaziunea microbiană a fagocitozei (p. 462-463)

1*. Unii microbi nu sunt uciși de fagocite și chiar se pot reproduce în fagocite.

12. Mecanismele de evaziune includ proteina M, capsulele, leucocidinele, complexele de atac membranar și prevenirea formării fagolizozomului.

Inflamație (p. 463-466)

Inflamația este un răspuns al corpului la deteriorarea celulelor; se caracterizează prin roșeață, durere, căldură, umflare și, uneori, pierderea funcției.

TNF-a stimulează producția de proteine în fază acută.

Vasodilatație și permeabilitate crescută

a vaselor de sânge (p. 464-465)

Eliberarea de histamină, kinine și prostaglandine determină vasodilatație și creșterea permeabilității vaselor de sânge.

În jurul unui abces se pot forma cheaguri de sânge pentru a preveni diseminarea infecției.

Migrația fagocitelor și fagocitoza (pag. 465)

Fagocitele au capacitatea de a se lipi de mucoasa vaselor de sânge (marginare).

Au, de asemenea, capacitatea de a trece prin vasele de sânge (diapedeză).

Puroiul este acumularea de țesut deteriorat și microbi morți, granulocite și macrofage.

Repararea țesuturilor (p. 465-466)

Un țesut este reparat atunci când stroma (țesutul de susținere) sau parenchimul (țesutul funcțional) produce celule noi.

Repararea stromală prin fibroblaste produce țesut cicatricial.

Febră (pag. 466)

Febra este o temperatură corporală anormal de ridicată, produsă ca răspuns la o infecție bacteriană sau virală.

.endotoxinele bacteriene, interleukina-1 și TNF-a pot induce febră.

Un frison indică o creștere a temperaturii corpului; criza (transpirația) indică faptul că temperatura corpului scade.

Substanțe antimicrobiene (pag. 466-474)

Sistemul de complement (pp. 466-470)

Sistemul de complement constă dintr-un grup de proteine serice care se activează reciproc pentru a distruge microorganismele invadatoare.

Proteinele complement sunt activate în cascadă.

Activarea C3 poate duce la liza celulară, inflamație și opsonizare.

Complementul este activat prin calea clasică, calea alternativă și calea lectinei.

Complementul este dezactivat de proteinele de reglare a gazdei.

Deficiențele de complement pot duce la o susceptibilitate crescută la boli.

Unele bacterii ocolesc distrugerea prin complement prin intermediul capsulelor, complexelor lipide-carbohidrați de suprafață și distrugerii enzimatice a C5a.

interferoni (p. 471-473)

IFN-a și IFN-0 sunt proteine antivirale produse ca răspuns la infecția virală.

Modul de acțiune al IFN-a și IFN-0 este de a induce celulele neinfectate să producă proteine antivirale (A VPs) care împiedică replicarea virală.

0. IFb-a şi IFN-|3 sunt specifici celulei gazdă, dar nu specifici virusului.

IFN-y activează neutrofilele și macrofagele pentru a ucide bacteriile.

Proteine care leagă fierul (pag. 473)

Proteinele care leagă fierul transportă și stochează fierul și privează majoritatea agenților patogeni de fierul disponibil.

Peptide antimicrobiene (pag. 473-474)

Peptidele antimicrobiene (AMP) inhibă sinteza peretelui celular; formează pori în membranele plasmatice, ducând la liză; și distrug ADN-ul și ARN-ul.

Peptidele antimicrobiene sunt produse de aproape toate plantele și animalele, iar rezistența bacteriană la AMP nu a fost încă observată.

Întrebări de studiu

Răspunsurile la întrebările de revizuire și alegere multiplă pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

Recenzie

Identificați cel puțin un factor fizic și unul chimic care împiedică microbii să intre în organism prin fiecare dintre următoarele:

tractului urinar

tractul reproducător

Definiți inflamația și enumerați caracteristicile acesteia.

Ce sunt interferonii? Discutați rolul lor în imunitatea înnăscută.

Cum poate sistemul complement să provoace șoc endotoxic?

Pacienții cu boală granulomatoasă cronică legată de X sunt susceptibili la infecții, deoarece neutrofilele lor nu generează o explozie oxidativă. Care este relația dintre izbucnirea oxidativă și infecția?

De ce are loc hemoliza celulelor roșii din sânge atunci când o persoană primește o transfuzie de tip greșit de sânge?

Dați mai multe exemple despre modul în care microbii evadează sistemul complementului.

Eâ&SI Etichetați următoarele procese care au ca rezultat fagocitoză: marginare, diapedeză, aderență și formare de fagolizozomi.

9' H e fc“°'TS i,l implicat în imunitatea înnăscută sau adaptativă?

Identificați rolul fiecăruia în imunitate:

**• c. peptide antimicrobiene

transferinele

ESSEE3 Aceste agranulocite nu sunt fagocitare până când nu ies din sânge. 7

Alegere Multiplă

Legionella folosește receptorii C3b pentru a intra în monocite. 7 al lui

previne fagocitoza. d. previne inflamația.

degradează complementul. e. previne citoliza.

inactivează complementul. '

Chlamydia poate preveni formarea fagolizozomilor și, prin urmare, poate

evitați fagocitarea.

evita distrugerea prin complement.

<-'• previne aderența.

evita sa fie digerat.

nici una dintre cele de mai sus

Dacă următoarele sunt plasate în ordinea apariției, care ar fi al treilea pas?

Diapedeză d. Formarea unui fagolizozom

Digestia e. Marginare

Formarea unui fagozom

Dacă următoarele sunt plasate în ordinea apariției, care ar fi al treilea pas?

Activarea de la C5 la C9

Liza celulară

Reacția antigen-anticorp

Activarea lui C3

Activarea C2 prin C4

O gazdă umană poate împiedica un agent patogen să obțină suficient fier

reducerea aportului alimentar de fier. '   '

legarea fierului cu transferină.

legarea fierului cu hemoglobina.

excreta excesul de fier.

fier de legare cu siderofori.

O scădere a producției de C3 ar duce la

susceptibilitate crescută la infecții.

creșterea numărului de globule albe din sânge.

fagocitoză crescută.

activarea C5 prin C9.

nici una dintre cele de mai sus

În 1884, Elie Metchnikoff a observat celule sanguine colectate în jurul unei așchii introduse într-un embrion de stea de mare. Aceasta a fost descoperirea

celule sanguine.   d. imunitate'.

stele de mare.   e. nici una dintre cele de mai sus

fagocitoză.

Helicobacter pylori folosește enzima ureaza pentru a contracara o apărare chimică a organului uman în care trăiește. Această apărare chimică este

lizozimă.   d. sebum.

acid clorhidric.   e. completa.

radicali superoxidici.

Care dintre următoarele afirmații despre IFN-a este falsă

Interferează cu replicarea virală.

Este specific celulei gazdă.

Este eliberat de fibroblasti.

Este specific virusului.

Este eliberat de limfocite.

Care dintre următoarele nu stimulează fagocitele?

citokine

IFN-y

C3b

lipida A

histamina

Gândire critică

Un rol principal îl joacă transferrina în combaterea unei infecții?

Sunt disponibile o varietate de medicamente cu capacitatea de a reduce inflamația. Comentează pericolul utilizării greșite a acestor medicamente antiinflamatoare.

Pentru a fi un parazit de succes, un microbi trebuie să evite distrugerea prin complement. Următoarea listă oferă exemple de tehnici de sustragere a complementului. Pentru fiecare microbi, identificați boala pe care o provoacă și descrieți modul în care strategia acestuia îi permite să evite distrugerea prin complement.

Strategie

C3 floes nu binfl la proteina M Are o capsulă

Degradează polizaharidele din peretele celular. Degradează Cl

Lista de mai jos identifică un factor de virulență pentru un microorganism selectat. Descrieți efectul fiecărui factor enumerat. Numiți o boală cauzată de fiecare organism.

Factorul de virulență

Provoacă eliberarea de enzime lizozomale Inhibă fuziunea lizozomilor

Previne acidificarea fagozomilor

Secretă keratinaza

lizează membrana fagozomală

Aplicații clinice

Persoanele cu infecții cu rinovirus ale nasului și gâtului au o creștere de 80 de ori a kininelor și nicio creștere a histaminei. La ce vă așteptați pentru simptomele rinovirale? Ce boală este cauzată de rinovirusuri?

Un hematolog efectuează adesea un număr diferențial de celule albe din sânge pe o probă de sânge. Un astfel de număr determină numărul relativ de globule albe din sânge. De ce sunt importante aceste numere? Ce credeți că ar găsi un hematolog într-un număr diferențial de globule albe a unui pacient cu mononucleoză? Cu neutropenie? Cu eozinofilie?

Deficiența de aderență a leucocitelor (LAD) este o boală moștenită care are ca rezultat incapacitatea neutrofilelor de a recunoaște microorganismele legate de C3b. Care sunt cele mai probabile consecințe ale LAD?

L i.ii neutrofile ale persoanelor cu sindrom Chediak-Higashi (CHS) au mai puțini receptori chimiotactici și lizozomi care se rup spontan. Care sunt consecințele CHS?

Luați în considerare următoarele.

În experimentele de laborator, lectinele vegetale se pot lega de manoză *n membranele plasmatice umane. De ce lectina umană care leagă manoză nu se leagă de celulele umane?

Aproximativ 4% din populația umană are un deficit de lectină care leagă manoza. Cum ar putea afecta această deficiență o persoană?

Imunitatea adaptativă:

Apărări specifice ale gazdei

eu

n Capitolul 16, am discutat despre apărarea înnăscută a organismului împotriva microorganismelor din mediu. Aceste apărări includ pielea și membrana mucoasă: fagocitoza și inflamația. Oamenii, și chiar și cele mai simple animale, au unele apărări care sunt întotdeauna prezente pentru a oferi protecție instantanee împotriva infecțiilor. Luate în totalitate, aceste apărări sunt denumite imunitate înnăscută. Imunitatea este un termen derivat din cuvântul latin immunis, care înseamnă a scuti. (Pentru o trecere în revistă a sistemelor de apărare înnăscute ale corpului, vezi Figura 16.1, pagina 452.) •

Animalele superioare sunt, de asemenea, protejate de imunitatea adaptativă mai specializată. Este indusă imunitatea adaptivă; adică se adaptează la un invadator microbian specific sau la o substanță străină." Celula B prezentată în fotografie este una dintre celulele responsabile pentru imunitatea adaptativă care face obiectul acestui capitol. Rețineți numeroasele procese ale membranei celulare. Acestea se extind și se retrag în mod constant, ceea ce permite celulei B să reacționeze cu antigenele..

I el Sistemul imunitar adaptiv

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

17-1 Diferențiază imunitatea înnăscută de cea adaptativă.

S-a recunoscut cu mult timp în urmă că imunitatea la anumite boli infecțioase poate fi dobândită în timpul vieții unui individ. Dacă o persoană se vindeca de variolă sau rujeolă, acea persoană era aproape întotdeauna imună la acea boală atunci când era expusă din nou la ea. Într-un fel, persoana dobândise o amintire a infecției, un factor important al imunității adaptative. În cele din urmă, pe măsură ce medicina s-a dezvoltat de-a lungul secolelor, s-au găsit metode care imită imunitatea adaptivă la boli prin expunerea deliberată a oamenilor la versiuni inofensive ale agenților patogeni care au cauzat anumite boli, făcându-i astfel imuni; noi numim acum aceasta vaccinare (vezi capitolul 18, paginile 505-511). Vaccinarea împotriva variolei, prima boală ■sau căreia s-a dezvoltat vaccinarea, a predat cu aproape o sută de ani orice cunoaștere a agenților patogeni microscopici. Cu toate acestea, progresul sistematic al științei imunității adaptive a necesitat conceptul de teoria germenilor a bolilor; adică microbii patogeni specifici sunt responsabili pentru anumite boli (vezi pagina 406). Qj Animation Host Defenses: The Big Picture

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Este vaccinarea un exemplu de imunitate înnăscută sau adaptativă? 17-1

Natura duală a sistemului imunitar adaptativ

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

17-2 Diferențierea imunității umorale de cea celulară.

Pentru a introduce mulți dintre termenii și conceptele importante pentru înțelegerea imunității adaptive, să trecem în revistă mai întâi pe scurt dezvoltarea bazei teoretice. De asemenea, va servi pentru a sublinia natura duală a imunității adaptive - că constă dintr-o componentă umorală și una celulară.

În 1887, Louis Pasteur a observat pentru prima dată că imunitatea s-a dezvoltat la pui atunci când le-a injectat accidental agenți patogeni slăbiți. El a emis inițial ipoteza că acest lucru se datorează epuizării unor nutrienți esențiali pe care agenții patogeni aveau nevoie pentru a se înmulți, dar curând și-a dat seama că un agent patogen prea slab pentru a fi ucis ar putea conferi imunitate. Evenimentele s-au mutat rapid în următorii câțiva ani. Emil von Behring, care lucrează cu bacteriile difteriei și tetanosului, a arătat că mediul de cultură în care au fost crescute conținea o toxină aparentă care era fatală pentru animale atunci când era injectată în ele. Cu toate acestea, atunci când iepurii erau injectați cu cantități foarte mici de toxină, ei supraviețuiau adesea. S-a descoperit că serul de sânge de la aceste animale supraviețuitoare are o proprietate surprinzătoare. Când a fost injectat în alte animale după ce au primit o doză de toxină de obicei letală, acestea nu au prezentat efecte nocive. Aparent, un factor din serul de la iepurii supraviețuitori a neutralizat toxinele letale. Ei au

numit acest factor antitoxină. Pentru această lucrare, în 1901, von Behring a primit primul premiu Nobel acordat pentru fiziologie sau medicină.

l aul Ehrlich, un medic german, a descoperit că o cantitate măsurată de antitoxină ar neutraliza o cantitate echivalentă de toxină. El a stabilit, de asemenea, că natura protectoare a antitoxinei era foarte specifică - a neutralizat doar toxina care a dat naștere acesteia. Comunitatea științifică și-a concentrat rapid atenția asupra acestui nou concept de imunitate care a arătat în mod clar promisiuni imense în medicină. S-a descoperit că factorii serici de protecție derivați în mod similar (numiți acum sub denumirea mai generală de anticorpi) au fost, de asemenea, produși prin expunerea la bacterii și alți agenți patogeni. Curând s-a aflat că au apărut anticorpi nu numai împotriva agenților patogeni microbieni și a toxinelor, ci și împotriva multor alte substanțe sub formă de particule, cum ar fi polenul de plante și globulele roșii, pe care organismul le-a recunoscut ca străin sau non-self. Astfel de substanțe care au provocat producerea de anticorpi au fost numite antigene - de la generatorii de rmhbody. Combinația dintre un anticorp și un antigen sub formă de particule le-a făcut să se aglomereze vizibil sau, în unele cazuri, să se lizeze. S-a descoperit că liza unei celule purtând un antigen, ca răspuns la un anticorp împotriva ii, necesita un alt element găsit în mod natural în sânge. Acesta a fost complement (vezi capitolul 16, pagina 466), numit așa deoarece completează acțiunea anticorpilor.

Imunitatea umorală

Din cele mai vechi timpuri până în secolul al XIX-lea, comunitatea medicală credea cu ardoare că sănătatea depinde de

I Caz clinic: Este doar o zgârietură

JoAnna Marsden este medic legist la un spital mare din oraș. Ea primește un ordin de autopsie pentru doamna Vasquez, o femeie de 44 de ani care a murit recent în urma unei vizite la departamentul de urgență. Conform fișei medicale, doamna Vasquez s-a deplasat timp de câteva zile la secția de urgență „pentru plângere de a nu se simți bine”. Examinarea inițială de către medic a evidențiat o zgârietură pe ; V f •>. /asquez bine antebrațul, dar nu a existat niciun semn de infecție. Doamna Vasquez a fost tratată cu oxigen, dar eu am devenit progresiv mai rău. A murit la 4 ore de la internare. Când dr. Marsden efectuează autopsia pe I doamna Va..quez, ea constată că doamna Vasquez a murit din cauza oi ■. / r,- ■ i ..a-■ d int: coagulare avasculară compatibilă cu şoc septic.

Ce o face pe doamna Vasquez să moară din cauza coagularii intravasculare diseminate și a șocului septic? Citește mai departe pentru a afla.

patru fluide corporale diferite, sau umori: sânge, flegmă, bilă neagră și bilă galbenă. Noua știință a imunologiei a adoptat termenul de imunitate umorală atunci când descrie imunitatea provocată de anticorpi, (mm) „Imunitatea umorală de animație: prezentare generală

Imunitatea celulară

La mijlocul anilor 1950, imunologia era o știință relativ simplă. Știința medicală era familiarizată cu imunitatea înnăscută bazată în mare parte pe celule fagocitare nespecifice și cu o imunitate umorală bazată pe anticorpi care vizau în mod specific anumite toxine sau antigene sub formă de particule. Până în acel moment timusul, un organ limfoid găsit în partea superioară a toracelui și care se atrofiază încet după pubertate, nu avea nicio funcție cunoscută. În mod similar, la păsări bursa lui Fabricius, o structură asemănătoare unui ganglion limfatic, nu a avut nicio funcție cunoscută. Experimentele menite să determine funcția timusului sau a bursei prin îndepărtarea lor nu au avut niciun efect aparent. O descoperire în știința imunologiei a avut loc în 1956, când un experimentator sa întâmplat să îndepărteze bursa de la păsări foarte tinere, mai degrabă decât mature. Nu au existat, ca de obicei, efecte perceptibile, iar păsările au fost puse deoparte. Într-un experiment fără legătură, aproape un an mai târziu, aceleași păsări au fost selectate pentru a produce anticorpi împotriva bacteriilor patogene Salmonella. Acest lucru a fost realizat prin inocularea acestora cu culturi vechi de bacterii, probabil slăbite, și, de fapt, vaccinarea acestora. Spre surprinderea experimentatorului, păsările nu au produs anticorpi, iar unele dintre ele s-au îmbolnăvit și au murit. Urmând t ii| plumb, s-a constatat că păsările cărora li s-a îndepărtat bursa la adulți au avut un răspuns imunitar normal - au produs anticorpi atunci când au fost injectate cu bacterii. Cu toate acestea, atunci când bursa a fost îndepărtată de la păsările foarte tinere, acestea s-au transformat în păsări adulte cu sisteme imunitare defectuoase. Acest lucru a indicat în mod clar că bursa era necesară pentru maturarea sistemului imunitar și eventuala capacitate de a produce anticorpi.

Această lucrare importantă a fost publicată în mod obscur ca o notă de două pagini în revista Poultry Science. Acolo ar fi putut rămâne, neobservată de cercetătorii interesați de imunologia oamenilor. Cu toate acestea, cineva s-a întâmplat să-l atragă în atenția unui alt imunolog care, de asemenea, încerca să determine funcția timusului prin îndepărtarea acestuia de la șoarecii săi experimentali. Urmând direcția sugerată de articolul din Poultry Science, acest cercetător a încercat apoi să îndepărteze timusul de la șoareci nou-născuți, mai degrabă decât de la șoareci maturi. Acești șoareci, precum puii cu bursa îndepărtată, s-au maturizat în șoareci care nu au produs anticorpi și, important, au fost, de asemenea, foarte lenți în a respinge transplanturile de piele de la alți șoareci.

Aceasta a fost o dezvoltare revoluționară, arătând că sistemul imunitar a fost mai mult decât a fost predat în ultimii 50 de ani imunitatea bazată pe anticorpi. Ehrlich a propus că există anumite celule specializate care au făcut un anticorp ca răspuns la contactul cu un antigen - care apoi a servit ca model. Această nouă lucrare părea să sublinieze necesitatea ca cel puțin două celule să producă un anticorp. Un tip de celulă a recunoscut antigenul ca fiind străin și a transmis aceste informații unui al doilea tip de celulă care a produs de fapt anticorpii. Identitatea acestor celule era necunoscută, dar s-a crezut că probabil erau celule albe din sânge numite limfocite (vezi Tabelul 16.1, pagina 452), care erau abundente în țesutul limfoid, cum ar fi timusul și bursa lui Fabricius.

Înainte de această perioadă, funcția limfocitelor fusese misterioasă, dar până în anii 1960 tehnologia necesară pentru izolarea și cultivarea limfocitelor în laborator era în vigoare. Sursa de limfocite a fost determinată a fi în ficat în primele câteva săptămâni de dezvoltare. În aproximativ a treia lună, măduva osoasă înlocuiește ficatul ca sursă de limfocite. Din măduva osoasă roșie, celulele stem produc limfocite care își încep „școlarizarea” – adică se diferențiază. Unele se maturizează în măduva osoasă și devin celule B (numite după bursa lui Fabricius) care recunosc antigenele și produc anticorpi specifici împotriva lor. Recunoașterea diferitelor antigene depinde de receptorii pentru antigenele care acoperă suprafața celulei B. Alte limfocite se maturizează sub influența timusului și, prin urmare, sunt numite limfocite T, sau celule T, baza imunității celulare. Atât celulele T, cât și celulele B se găsesc în principal în sânge și în organele limfoide. Celulele T, ca și celulele B, răspund la antigene prin intermediul receptorilor de pe suprafața lor - receptorii celulelor T (TCR). Contactul cu un antigen complementar unui TCR poate determina proliferarea anumitor tipuri de celule T și secretarea citokinelor mai degrabă decât a anticorpilor. Aceștia sunt mesageri chimici care transmit instrucțiuni altor celule pentru a îndeplini anumite funcții (vezi pagina 495).

Cazul clinic

Dr. Marsden efectuează o colorație Gram pe un frotiu de sânge de la pacient (vezi figura). Trebuie să știe ce bacterii, dacă există, au cauzat coagularea intravasculară diseminată a doamnei Vasquez, șoc septic și moartea ulterioară.

Descrieți bacteriile din figură. Ce alte celule poți identifica?

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cum a fost legată cercetarea de bază privind bolile de pui cu descoperirile imunității umorale și celulare? 17-2

Care ar avea mai mulți epitopi: o proteină sau o lipidă? De ce?

Antigeni și anticorpi

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

17-3 Definiți antigenul, epitopul și haptena.

7 4 Explicați funcția anticorpilor și descrieți caracteristicile lor structurale și chimice.

17-5 Numiți câte o funcție pentru fiecare dintre cele cinci clase de anticorpi.

Antigenii și anticorpii joacă un rol cheie în răspunsul sistemului imunitar. Antigenele provoacă un răspuns imun foarte specific care, în imunitatea umorală, are ca rezultat producerea de anticorpi capabili să recunoască antigenul care le-a dat naștere. Antigenii

care provoacă un astfel de răspuns sunt, prin urmare, adesea cunoscuți mai descriptiv ca imunogeni.

Natura antigenelor

Majoritatea antigenelor sunt fie proteine, fie polizaharide mari. Lipidele și acizii nucleici sunt de obicei antigenici numai atunci când sunt combinați cu proteine și polizaharide. Compușii antigenici sunt adesea componente ale microbilor invadatori, cum ar fi capsulele, pereții celulari, flagelele, fimbriile și toxinele bacteriilor; straturile de viruși; sau suprafețe de alte tipuri de microbi. Antigenele nemicrobiene includ polenul, albușul de ou, moleculele de suprafață a celulelor sanguine, proteinele serice de la alți indivizi sau specii și moleculele de suprafață ale țesuturilor și organelor transplantate.

În general, anticorpii recunosc și interacționează cu regiuni specifice de pe antigene numite epitopi sau determinanți antigenici (Figura 17.1). Natura acestei interacțiuni depinde de dimensiune,

Haptene. O haptenă este o moleculă prea mică pentru a stimula de la sine formarea anticorpilor. Cu toate acestea, atunci când haptena este combinată cu o moleculă purtătoare mai mare, de obicei o proteină serică, haptena și purtătorul ei formează împreună un conjugat care poate stimula un răspuns imun.

Cum diferă o haptenă de un antigen?

forma și structura chimică a locului de legare pe molecula de anticorp.

După cum s-a discutat la pagina 452, bacteriile patogene posedă în mod caracteristic un număr de antigene recunoscute numite modele moleculare, „acestea pot fi recunoscute de către gazdă prin intermediul receptorilor și servesc ca semnale de avertizare ale unui organism invadator. a arătat că anumite molecule antigenice sunt componente fundamentale ale bacteriilor patogene și pot servi ca sistem de avertizare timpurie în imunitatea adaptivă.

Majoritatea antigenelor au o greutate moleculară de 10.000 sau mai mare. O substanță străină care are o greutate moleculară mică nu este adesea antigenică decât dacă este atașată la o moleculă purtătoare. Acești compuși cu greutate moleculară mică se numesc haptene (din grecescul hapto, a înțelege; Figura 17.2). Odată ce s-a format un anticorp împotriva haptenei, anticorpul va reacționa cu haptena independent de molecula purtătoare. Penicilina este un bun exemplu de haptenă. Acest medicament nu este antigenic în sine, dar unii oameni dezvoltă o reacție alergică la acesta. (Reacțiile alergice sunt un tip de răspuns imun.) La acești oameni, atunci când penicilina se combină cu proteinele gazdă, molecula combinată rezultată inițiază un răspuns imun.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Reacționează un anticorp cu o bacterie ca antigen sau ca epitop? 17-3

Natura anticorpilor

Anticorpii sunt proteine globuline (o familie de proteine cu o formă compactă, globulară) - prin urmare, am ajuns să folosim termenul de imunoglobuline (Ig) pentru anticorpi. Proteinele globuline sunt

Muștele de fructe se apără de infecțiile fungice prin intermediul unei proteine numite Toll, numită după cuvântul german pentru ciudat sau ciudat. Termenul derivă din faptul că proteina Toll este, de asemenea, implicată în dezvoltarea embrionului de mușcă a fructelor și că muștele fără ea au un aspect ciudat sau ciudat.

Figura 17.3 Structura unei molecule tipice de anticorp. Molecula în formă de Y este compusă din două lanțuri ușoare și două lanțuri grele legate prin punți disulfură (S-S). Cea mai mare parte a moleculei este alcătuită din regiuni constante (C), care sunt aceleași pentru toți anticorpii

Am aceeași clasă. Secvențele de aminoacizi ale regiunilor variabile (V), care formează cele două situsuri de legare a antigenului, diferă de la moleculă la moleculă.

responsabil pentru specificitatea fiecărui anticorp diferit?

relativ solubil. Anticorpii sunt produși ca răspuns la un antigen și pot recunoaște și se pot lega de antigen. După cum s-a văzut în Figura 17.1, o bacterie sau un virus poate avea mai mulți epitopi care cauzează producerea de anticorpi diferiți.

Fiecare anticorp are cel puțin două situsuri identice care se leagă de epitopi. Aceste situsuri sunt cunoscute ca situsuri de legare a antigenului. Numărul de situsuri de legare a antigenului de pe un anticorp se numește valența acelui anticorp. De exemplu, majoritatea anticorpilor umani au două situsuri de legare; prin urmare, sunt bivalente.

Structura anticorpilor

Deoarece un anticorp bivalent are cea mai simplă structură moleculară, se numește monomer. Un monomer de anticorp tipic are patru lanțuri proteice: două lanțuri ușoare identice și două lanțuri grele dentare. („Ușoare” și „grele” se referă la greutățile moleculare relative.) Lanțurile sunt unite prin legături disulfurice (vezi Figura 2.15c, pagina 45) și alte legături pentru a forma o moleculă în formă de Y (Figura 17.3). Molecula în formă de Y este flexibilă și poate lua o formă de T (observați regiunea balama în Figura 17.3a).

Cele două secțiuni situate la capetele brațelor Y sunt numite regiuni variabile (V). Acestea se leagă de epitopi (Figura 17.3b). Secvențele de aminoacizi și, prin urmare, structura tridimensională a acestor două regiuni variabile sunt identice pentru orice anticorp. 1 structura moștenitoare reflectă natura antigenului pentru care sunt specifice - sunt specifice celor două situsuri de legare a antigenului găsite pe fiecare monomer de anticorp. Tulpina monomerului anticorpului și părțile inferioare ale brațelor lui Y sunt numite regiuni constante (C). Sunt aceleași pentru o anumită clasă de imunoglobuline. Există cinci tipuri majore de regiuni C, care reprezintă cele cinci clase majore de imunoglobuline (descrise pe scurt).

Tulpina monomerului anticorpului în formă de Y se numește regiunea f', numită astfel deoarece atunci când structura anticorpului a fost identificată pentru prima dată, a fost un fragment (F) care a cristalizat (c) în depozitare la rece.

Aceste regiuni Fc sunt adesea importante în reacțiile imunologice. Dacă sunt lăsate expuse după ce ambele situsuri de legare a antigenului se atașează la un antigen, cum ar fi o bacterie, regiunile Fc ale anticorpilor adiacenți pot lega complementul. Aceasta duce la distrugerea bacteriei (vezi Figura 16.10, pagina 469). În schimb, regiunea Fc se poate lega la o celulă, lăsând locurile de legare a antigenului ale anticorpilor adiacenți libere să reacționeze cu antigenele (vezi Figura 19.1a, pagina 529).

Structura

Monomer

Pentamer

Dimer (cu componenta secretorie)

Monomer

Monomer

Procentul de anticorp total seric

Locaţie

Timpul de înjumătățire al greutății moleculare în fixarea complementului seric Transferul placentar Funcții cunoscute

80%

Sânge, limfa, intestin

150.000

23 de zile

Da

Da

Îmbunătățește fagocitoza; neutralizează toxinele și virușii; protejează fătul și nou-născutul.

5-10%

Sânge, limfa, suprafața celulelor B (ca monomer)

970.000

5 zile

Da

Nu

Eficient în special împotriva microorganismelor și antigenelor aglutinante; primii anticorpi produși ca răspuns la infecția inițială

10-15%*

Secretii (lacrimi, saliva, mucus, intestin, lapte), sange, limfa

405.000

6 zile

nr

Nu

Protecție localizată pe suprafețele mucoasei

taxă numai în ser; dacă sunt incluse membranele mucoase și secrețiile corporale, procentul este mult mai mare Poate fi da prin intermediul unei căi alternative. y'

Clasele de imunoglobuline

Cele mai simple și mai abundente imunoglobuline sunt monomerii, dar pot presupune și unele diferențe de mărime și aranjare.

Cele cinci clase de Ig sunt denumite IgG, IgM, IgA, Igl) și IgE. Fiecare clasă are un rol diferit în răspunsul imun. Structurile moleculelor IgG, IgD și IgE seamănă cu structura prezentată în figura 17.3a. Moleculele de IgA și IgxM sunt agregate de doi sau, respectiv, cinci monomeri, care sunt uniți. Structurile și caracteristicile claselor de imunoglobuline sunt rezumate în tabelul 17.1.

»gG IgG (numele este derivat din fracțiunea sanguină gamma globulină; vezi Figura 17.19, pagina 498) reprezintă aproximativ 80% din toți anticorpii din ser. În regiunile de inflamație, acești anticorpi monomeri traversează ușor pereții vaselor de sânge și intră în fluidele tisulare. Anticorpii IgG materni, de exemplu, pot traversa placenta și pot conferi imunitate pasivă unui făt (vezi pagina 498). Anticorpii IgG protejează împotriva bacteriilor și virușilor circulanți, neutralizează toxinele bacteriene, declanșează sistemul complementului și, atunci când sunt legați de antigeni, sporesc eficacitatea celulelor fagocitare.

Anticorpii IgM din clasa IgM (din macro, reflectând dimensiunea lor mare) reprezintă 5-10% din anticorpii din ser. IgM are o structură pentameră constând din cinci monomeri ținuți împreună de o polipeptidă numită lanț J (de unire) (vezi Tabelul 17.1). Dimensiunea mare a moleculei împiedică IgM să se miște la fel de liber ca IgG, astfel încât anticorpii IgM rămân în general în vasele de sânge fără a intra în țesuturile din jur.

IgM este tipul predominant de anticorp implicat în răspunsul la antigenele grupului sanguin ABO de pe suprafața celulelor roșii bljț^od (vezi Tabelul 19.2, pagina 532). Este mult mai eficient decât IgG în cauzarea aglomerării celulelor și virușilor (vezi discuția despre aglutinare la pagina 515) și în reacțiile care implică activarea complementului (vezi Figura 16.9 la pagina 468).

Faptul că IgM apare mai întâi ca răspuns la o infecție primară și are o durată relativ scurtă, îl face deosebit de valoros în diagnosticul bolii. Dacă la un pacient sunt detectate concentrații mari de IgM împotriva unui agent patogen, este probabil ca boala observată să fie cauzată de acel agent patogen. Detectarea IgG, care este relativ longevivă, poate indica doar că imunitatea împotriva unui anumit agent patogen a fost dobândită în trecutul mai îndepărtat.

Figura 17.4 Activarea celulelor B pentru a produce anticorpi. În această ilustrație, celula B produce anticorpi împotriva unui antigen T-depenoent.

Receptorii de imunoglobuline de pe suprafața celulei B recunosc și se atașează de antigen, care este apoi internalizat și procesat. În interiorul celulei B, un fragment al antigenului se combină cu MHC clasa II.

Cazul Cl iic

Baghete gram-negative sunt văzute în interiorul globulelor albe.

Dr. Marsden identifică aceste baghete gram-negative ca bacterii Capnocytophaga ccinimorsus. Această specie se găsește la pisici sau câini și poate fi transmisă oamenilor prin mușcături, lins, zgârieturi sau alte tipuri de expunere la animal. Dr. Marsden discută cu domnul Vasquez, care confirmă că zgârietura de pe brațul soției sale a fost de la câinele familiei. Dr. Marsden este nedumerit, pentru că majoritatea oamenilor care au contact cu câinii nu dezvoltă infecții cu Capnocytophaga.

Ce molecule produse în mod normal de celulele B luptă împotriva infecțiilor bacteriene?

IgA IgA reprezintă doar aproximativ 10-15% din anticorpii din ser, dar este de departe cea mai comună formă în membranele mucoase și în secrețiile corporale, cum ar fi mucusul, saliva, lacrimile și laptele matern. Dacă luăm în considerare acest lucru, IgA este cea mai abundentă imunoglobulină din organism (IgG este cea mai abundentă în ser). Forma de IgA care circulă în ser, IgA seric, este de obicei sub formă de monomer. Cea mai eficientă formă de IgA, totuși, constă din doi monomeri conectați care formează un dimer IgA secretorie. Este produsă în această formă de

celulele plasmatice din membranele mucoase - până la 15 grame pe zi, mai ales de celulele epiteliale intestinale. Fiecare dimer apoi intră și trece printr-o celulă mucoasei, unde capătă o polipeptidă numită componentă secretorie care o protejează de degradarea enzimatică. Funcția principală a IgA secretoare este probabil de a preveni atașarea agenților patogeni microbieni la suprafețele mucoasei. Acest lucru este deosebit de important în rezistența la agenții patogeni intestinali și respiratori. Deoarece imunitatea IgA este relativ scurtă, durata imunității la multe infecții respiratorii este în mod corespunzător scurtă. Prezența IgA în laptele matern, în special în colostru (vezi pagina 498), probabil ajută la protejarea sugarilor de infecțiile gastrointestinale.

IgD Anticorpii IgD reprezintă doar aproximativ 0,2% din totalul anticorpilor serici. Structura lor seamănă cu cea a moleculelor de IgG. Anticorpii IgD se găsesc în sânge, limfă și în special pe suprafețele celulelor B (Figura 17.4). IgD seric nu are o funcție bine definită; pe celulele B ajută la răspunsul imun.

Anticorpii IgE din clasa IgE sunt puțin mai mari decât moleculele IgG; ele constituie doar u.0002% din totalul anticorpilor serici. Moleculele IgE se leagă strâns prin regiunile lor Fc (stem) de receptorii de pe mastocite și bazofile, celule specializate care participă la reacțiile alergice (vezi capitolul 19). Când un antigen, cum ar fi polenul, se leagă de anticorpii IgE atașați la un mastocit sau la un iasofil (vezi figura 19.1a, pagina 529), acea celulă eliberează histamina și alți mediatori chimici, aceste substanțe chimice provoacă un răspuns - de exemplu, o reacție alergică, cum ar fi febra fânului. Cu toate acestea, răspunsul poate fi și protector, deoarece atrage complementul și celulele fagocitare. Acest lucru este util în special atunci când anticorpii se leagă de viermii paraziți. Concentrația de IgE este mult crescută în timpul unor reacții alergice și infecții parazitare, ceea ce este adesea util din punct de vedere diagnostic.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

ele • concepte teoretice ngmale, ale unui anticorp au cerut o tijă cu determinanți antigenici la fiecare capăt. Care este primarul. avantajul structurii în formă de Y care a apărut în cele din urmă? 17-4 Ce clasă de anticorpi este cel mai probabil să vă protejeze de o răceală comună? 17-5

B \ Ils și imunitatea umorală

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

7-6 Comparați și contrastați antigenele T-dependenți și T-independenți.

■' „diferențierea celulelor plasmatice de celula memoriei.

17-8 Descrieți selecția clonală.

17-9 Descrieți modul în care un om poate produce diferiți anticorpi.

După cum am văzut, răspunsul umoral (mediat de anticorpi) este realizat de anticorpi. Anticorpii sunt produși de un grup special de limfocite numite celule B. Procesul care duce la producerea de anticorpi începe atunci când celulele B sunt expuse la antigene libere sau extracelulare. ' '

Selecția clonală a celulelor producătoare de anticorpi

Fiecare celulă B poartă pe suprafața sa imunoglobuline care fac parte din componența sa. Majoritatea imunoglobulinelor de suprafață ale celulei B sunt IgM și IgD - toate fiind specifice pentru recunoașterea aceluiași epitop. Zece la sută sau mai puține dintre celulele B poartă alte clase de imunoglobuline, dar în anumite locații numărul lor poate fi mare; de exemplu, celulele B din mucoasa intestinală sunt bogate în IgA. Celulele B pot transporta cel puțin 100.000 de molecule de imunoglobulină identice încorporate în membranele lor de suprafață.

Când imunoglobulinele celulelor B se leagă de epitopul pentru care devin specifice, celula B este activată. O celulă B activată suferă expansiune sau proliferare clonală. Celulele B necesită de obicei asistența unei celule I helper (Tu) așa cum se arată în Figura 17.4. (Celulele T vor fi subiectul unei discuții detaliate mai târziu în acest capitol.) Un antigen care necesită celule I TH pentru producerea de anticorpi este cunoscut ca un antigen T-dependent. Antigenii T-dependenți sunt în principal proteine, cum ar fi cele găsite pe viruși, bacterii, globule roșii străine și haptene cu moleculele lor purtătoare. Pentru ca anticorpii să fie produși ca răspuns la un antigen T-dependent, este necesar ca ambele celule B și T să fie activate și să interacționeze. „Procesul este inițiat atunci când celula B intră în contact cu un antigen. Este important de menționat că antigenul intră în contact cu imunoglobulinele de suprafață de pe celula B și este procesat enzimatic în interiorul celulei B și că fragmentele acestuia sunt combinate cu complexul major de histocompatibilitate (MHC). Ihe MHC este o colecție de gene care codifică

molecule de glicoproteine genetic diverse (adică, parțial carbohidrat și parte proteină) care se găsesc pe membranele plasmatice ale celulelor nucleate de mamifere. Studiul MHC a apărut atunci când s-a constatat că respingerea țesuturilor reflectă prezența moleculelor de suprafață celulară numite antigene de histocompatibilitate. Prin urmare, la om, MHC este numit și sistemul antigenului leucocitar uman (HLA), despre care este discutat în continuare în Capitolul 19, pagina 538. Combinația dintre fragmentele antigenice și MHC sunt apoi afișate pe suprafața celulei B pentru ca receptorii de pe celulele T helper să fie identificati. Molecula MHC identifică gazda, iar utilizarea ei aici împiedică sistemul imunitar să producă anticorpi care ar fi dăunători gazdei. În acest caz, MHC este de clasa II, care se găsește numai pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen (APC) - în acest caz, o celulă B. Vom întâlni alte APC-uri mai târziu în acest capitol.

După cum se arată în Figura 17.4, celula TH în contact cu fragmentul antigenic prezentat pe suprafața celulei B devine activată și începe să producă citokine. 111656 livrează un mesaj care provoacă activarea celulei B. O celulă B activată proliferează într-o clonă mare de celule, dintre care unele se vor diferenția în celule plasmatice producătoare de anticorpi.

Alte clone ale celulei B activate devin celule de memorie cu viață lungă care sunt responsabile pentru răspunsul secundar îmbunătățit la un antigen (vezi Figura 1 7, pagina 497). Acest fenomen, așa cum se arată în Figura 17.5, se numește selecție clonală. (Un proces similar are loc cu celulele T, așa cum vom vedea mai târziu în capitol.)

Prima clasă de anticorpi detectată în răspunsul primar prezentat în Figura 17.17 este în general IgM. Dar o celulă B individuală este, de asemenea, capabilă să producă diferite clase de anticorpi, cum ar fi IgG, IgE sau IgA, toate cu specificitate antigenică neschimbată. Am menționat schimbarea de clasă, acest lucru se observă, mai ales, în cazul răspunsului imun primar și secundar (vezi din nou I jgura 17. /). În general, când IgG începe să fie produsă în răspunsul secundar, producția de IgM va înceta sau va fi redusă brusc.

Rezervorul de celule B nu conține multe care sunt dăunător reactive împotriva țesutului gazdă sau a sinelui. Acestea sunt de obicei eliminate în stadiul de limfocite imature prin procesul de deleție clonală.

Antigenele care stimulează celulele B direct fără ajutorul celulelor T se numesc antigeni T-independenți. Astfel de antigene sunt caracterizate prin subunități repetate, cum ar fi cele găsite în polizaharide sau lipopolizaharide. Capsulele bacteriene sunt adesea exemple bune de antigeni I-independenți. Subunitățile care se repetă, așa cum se arată în Figura 17.6, se pot lega la mai mulți receptori de celule B, motiv pentru care nu necesită asistență pentru celulele T. Antigenele T-independente provoacă, în general, un răspuns imun mai slab decât antigenele T-dependente. Răspunsul său este compus în principal din IgM și nu sunt generate celule de memorie. Este posibil ca sistemul imunitar al sugarilor să nu fie stimulat de antigeni T-independenți până la vârsta de 2 ani. Animații Procesarea și prezentarea antigenului: Prezentare generală; Imunitatea umorală: selecția clonală și extinderea

Celula stem

celulele B

Celule plasmatice

Sistemul cardiovascular

circulația acum atașată la anticorpii circulanți

Alte celule B proliferează în celule plasmatice producătoare de anticorpi.

(^) Celulele plasmatice secretă anticorpi în circulație.

> (:) Celulele stem se diferențiază în celule B mature, fiecare purtând imunoglobuline de suprafață împotriva unui antigen specific.

Antigenul

■ %

> fcj celulele B III se complexează cu antigenul său specific și proliferează.

© Unele celule B proliferează în celule de memorie cu viață lungă, care la o dată ulterioară pot fi stimulate să devină celule plasmatice producătoare de anticorpi. Vezi Figura 17.17.

Celulele de memorie

CQ' /Antigene în
z 'nimilare

Figura 17.5 Selecția clonai și diferențierea celulelor B. Celulele B pot recunoaște un număr aproape infinit de antigene, dar fiecare celulă particulară recunoaște doar un tip de antigen. O întâlnire cu un anumit antigen declanșează proliferarea unei celule care este specifică pentru acel antigen (aici, celula B {"III") într-o clonă de celule cu aceeași specificitate, de unde termenul de selecție clonală. Anticorpii inițiali produși sunt în general IgM, dar mai târziu aceeași celulă poate produce diferite clase de anticorpi, cum ar fi IgG sau IgE; aceasta se numește comutare de clasă.

ia Ce a făcut ca celula „HI" să răspundă?

~ EGK ÎNȚELEGEREA DVS

d pneumonie pneumococică (vezi Figura 24.12, pagina «93i necesită o celulă TH pentru a stimula o celulă B pentru a forma anticorpi? 17-6 X? 37-7IS Pr°dUCe anticorpi: d0 theV produc, de asemenea, memorie

O În ce fel funcționează o celulă B care întâlnește un antigen ca o celulă prezentatoare de antigen? 17-8

Diversitatea anticorpilor

Sistemul imunitar uman este capabil să recunoască un număr variabil de antigeni diferiți — estimările sunt pentru un minim de antigene IO13. „Numărul de gene necesare pentru această cantitate de diversitate ar părea să necesite o mare parte din ADN-ul moștenit al

unui individ. „Lucrările imunologului japonez Susumu Tonegawa, pentru care a primit un premiu Nobel în 1987, au arătat cum această diversitate ar putea fi obținută printr-un set de doar sute, nu miliarde, de gene. Simplist, mecanismul este analog cu generarea unui număr mare de cuvinte dintr-un alfabet limitat. Acest „alfabet" se găsește în structura genetică a secvenței de aminoacizi a regiunii variabile (V) a moleculei de imunoglobulină, care poate fi legată de diverse secvențe de aminoacizi din regiunea constantă (C) a anticorpului (vezi Figura 17.3). Aceste combinații reduc foarte mult cantitatea de informații genetice necesare, astfel încât o genă diferită nu este necesară pentru a răspunde la fiecare antigen.

eu

Caz clinic

Ant >odiile, în special anticorpii IgM, sunt produse ca răspuns la infecțiile bacteriene. În cercetarea ei, dr. Marsden află că Capnocytophaga posedă antigeni T-independenți.

Ce pași sunt necesari pentru un răspuns de anticorpi la acești antigeni?

487

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Pe ce parte a moleculei de anticorp găsim amino. secvență de acid care face posibilă uriașa diversitate genetică a producției de anticorpi? 17-9

Legarea antigen-anticorp și rezultatele acesteia

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

'10 Descrieți patru rezultate ale unei reacții antigen-anticorp.

Când un anticorp întâlnește un antigen pentru care este specific, se formează rapid un complex antigen-anticorp. Un anticorp se leagă

Polizaharidă

Figura 17.6 Antigeni T-independenți. Antigenii T-independenți au unități care se repetă (epitopi) care pot lega mai mulți receptori de antigen pe unele celule B. Acești antigeni stimulează celulele B să producă anticorpi fără ajutorul celulelor T helper. Polizaharidele capsulelor bacteriene sunt exemple ale acestui tip de antigen.

c / .aa diferențiezi antigenele T-dependente de T-independente?

la un antigen cum ar fi o bacterie la o porțiune specifică numită epitop sau determinant antigenic (vezi Figura 17.1).

Puterea legăturii dintre un antigen și un anticorp se numește afinitate. În general, cu cât potrivirea fizică dintre antigen și anticorp este mai apropiată, cu atât afinitatea este mai mare. Anticorpii tind să recunoască forma epitopului antigenului. Ele prezintă, de asemenea, o capacitate de specificitate remarcabilă. Ei pot distinge între diferențele minore în secvența de aminoacizi a unei proteine și chiar între doi izomeri (vezi Figura 2.13, pagina 43). Prin urmare, anticorpii pot fi utilizați pentru a diferenția între „..rusurile varicelei și rujeolei și între bacterii din diferite specii, de exemplu.

Legarea unui anticorp la un antigen protejează gazda prin marcarea celulelor și moleculelor străine pentru distrugerea de către fagocite și complement. Molecula de anticorp în sine nu dăunează antigenului. Organismele străine și toxinele devin inofensive doar prin câteva mecanisme, așa cum este rezumat în Figura 7.7. Acestea sunt aglutinarea, opsonizarea, neutralizarea, citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi și activarea complementului care duce la inflamație și liză celulară (vezi Figura 16.10, pagina 469).

În aglutinare, anticorpii fac ca antigenele să se aglomereze. De exemplu, cele două situsuri de legare la antigen ale unui anticorp IgG se pot combina cu epitopi de pe două celule străine diferite, agregând celulele în aglomerări care sunt mai ușor ingerate de fagocite. Datorită situsurilor sale de legare mai numeroase, IgM este mai eficientă în legarea încrucișată și agregarea antigenelor sub formă de particule (vezi Figura 18.5, pagina 515). IgG necesită de 100 până la 1000 de ori mai multe molecule pentru aceleași rezultate. (În capitolul 18, vom vedea cât de importantă este aglutinarea în diagnosticul unor boli.)

Pentru opsonizare (din grecescul opsonare, care înseamnă a satisface), antigenul, cum ar fi o bacterie, este acoperit cu anticorpi.

MECANISM DE PROTECTIE

A ANTICORPILOR DE LEGARE
LA ANTIGENE

Activarea complementului

(vezi și Figura 16.9)

Reduce numărul de unități infecțioase care trebuie tratate

Opsonizarea

(vezi și Figura 16.9)

Citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi

(vezi și Figura 17.16)

Provoacă inflamație și liză celulară

Acoperirea antigenului cu anticorp mărește fagocitoza

Antibooii atașați la celula țintă provoacă distrugerea de către macrofage, eozinofile și celule NK

Figura 17.7 Rezultatele: legarea antigen-anticorp. Legarea anticorpilor la antigen pentru a forma complexe antigen-antigen etichetează celulele și moleculele străine pentru distrugerea de către fagocite și complement.

vvnat sunt unele rezultate posibile ale unei reacții antigen-anticorp?

care îi sporesc ingestia și liza de către celulele fagocitare. Citotoxicitatea mediată de ceh dependentă de anticorpi (vezi pagina 495 și Figura 1.6) seamănă cu opsonizarea prin aceea că organismul țintă devine acoperit cu anticorpi; cu toate acestea, distrugerea celulei aţget este de către celulele sistemului imunitar care rămân externe celulei țintă.

În neutralizare, anticorpii IgG inactivează microbii prin blocarea atașării acestora la celulele gazdă și neutralizează toxinele într-un mod similar.

În cele din urmă, fie anticorpii IgG, fie IgM pot declanșa activarea sistemului complement. De exemplu, inflamația este cauzată de infecție sau leziuni tisulare (vezi Figura 16.8, pagina 464). Un aspect al inflamației este că deseori va face ca microbii din zona inflamată să devină acoperiți cu anumite proteine. Aceasta, la rândul său, duce la atașarea la microbi a unui complex anticorp-complement. Acest complex lizează microbul, care apoi atrage fagocitele și alte celule defensive ale sistemului imunitar în zonă.

După cum veți vedea în capitolul 19, acțiunea anticorpilor poate fi dăunătoare. (mm) Animație Imunitatea umorală: Funcția anticorpilor

]EL(*ÎȚI ÎNȚELEGEREA

x Anticorpi și ce altă componentă a sistemului imunitar sunt necesare sau liza unei celule antigenice țintă? 17-10

Celulele T și imunitatea celulară

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

17-11 Descrieți cel puțin o funcție a fiecăruia dintre următoarele: celule M, celule Th, celule Tc, celule Treg, CTL, celule NK. '

17-12 Ajutor T diferențiat,! citotoxice și celule T reglatoare.

17-13 Diferențierea celulelor TH1, TH2 și TH17.

17-14 Definiți apoptoza.

1 Anticorpii lumorali sunt eficienți împotriva agenților patogeni, cum ar fi virușii și bacteriile care circulă liber, unde anticorpii îi pot contacta. Antigenii intracelulari, cum ar fi un virus dintr-o celulă infectată, nu sunt expuși la anticorpi circulanți. Unele bacterii și paraziți pot invada și trăiesc în interiorul celulelor. Celulele T probabil. Vohed ca răspuns la acest aspect al patogenității — nevoia de a combate agenții patogeni intracelulari. Ele sunt, de asemenea, modul în care sistemul imunitar recunoaște celulele care nu sunt sine, în special celulele canceroase.

Ca și celulele B, fiecare celulă I este specifică doar pentru un anumit antigen. Mai degrabă decât învelișul de imunoglobuline care oferă specificitatea pentru celulele B, celulele T au TCR. La fel ca celulele B și toate celelalte celule implicate în răspunsul imun, celulele T se dezvoltă din celulele stem din măduva osoasă roșie (Figura 17.8). Precursorii celulelor T migrează din măduva osoasă și ajung la maturitate în timus. Majoritatea celulelor T imature, aproximativ 98%, sunt eliminate în timus, ceea ce este analog cu deleția clonală din celulele B. Acest lucru reflectă un proces de îndepărtare, numit selecție timică, a celulelor T care nu vor recunoaște în mod specific moleculele st I f din MHC. Acest lucru este important pentru a împiedica organismul să-și atace propriile țesuturi. Apoi, celulele T mature migrează din timus prin intermediul sângelui și al sistemului limfatic către diferite țesuturi limfoide (vezi Figura 16.5, pagina 459) unde este cel mai probabil să întâlnească antigene.

Majoritatea agenților patogeni de tipul pe care sistemul imunitar celular este proiectat să-l combată intră mai întâi în tractul gastrointestinal sau în plămâni, unde întâlnesc o barieră de celule epiteliale. În mod normal, ele pot trece această barieră în tractul gastrointestinal doar printr-o serie împrăștiată de celule de intrare numite celule microfold sau celule M (9l - vezi și Figura 25./, pagina 718). (În loc de nenumăratele microvilozități asemănătoare nt■ nger care se găsesc pe suprafața celulelor epiteliale absorbante ale tractului intestinal, celulele xM au micropliuri.) Celulele M sunt situate peste plasturi Peyer, care sunt organe limfoide secundare situate pe peretele intestinal. Celulele M sunt bine adaptate să preia antigene din tractul intestinal și să permită transferul lor către limfocite și celulele prezentatoare de antigen ale sistemului imunitar care se găsesc în tot tractul intestinal, chiar sub stratul de celule epiteliale, dar mai ales în plasturii Peyer. Este de asemenea

eu

Migrează către țesutul limfoid, cum ar fi splina, dar mai ales ganglionii limfatici

figura 17.8 Diferențierea celulelor T și a celulelor B. Atât celulele B cât și

< el , își au originea celulelor stem din măduva osoasă roșie adultă sau în ficatul fetal. (Griulele roșii, macrofagele, neutrofilele și alte celule albe din sânge provin, de asemenea, din aceleași celule stem.) Unele celule trec prin timu și apar ca celule 1 mature. Alte celule probabil rămân în măduva osoasă roșie și devin celule B. Ambele tipuri de celule migrează apoi către țesuturile mfoide, cum ar fi ganglionii limfatici sau splina.

<■ S Ce celule, T sau B, produc anticorpi?

aici se formează anticorpi, mai ales IgA esențiali pentru imunitatea mucoasei, care migrează către mucoasa mucoasei.

Recunoașterea antigenelor de către o celulă T necesită ca aceștia să fie mai întâi procesați de celule specializate prezentatoare de antigen (APC). Aceasta seamănă cu situația discutată anterior în imunitatea umorală în care o celulă B a servit drept APC (vezi Figura 17.4). După procesare, un fragment antigenic este prezentat pe suprafața APC împreună cu o moleculă a MHC. APC-urile sunt descrise complet la pagina 494; acestea includ macrofage activate și, cel mai important, celule dendritice.

Capacitatea corpului de a produce noi celule T scade odată cu vârsta, începând cu sfârșitul adolescenței. În cele din urmă, tnymusul care produce celule T devine mai puțin activ, iar măduva osoasă roșie produce mai puține celule B. Ca urmare, sistemul imunitar este relativ slab la adulții în vârstă. Cu toate acestea, supraviețuiesc suficiente celule de memorie T și B cu viață lungă pentru a face imunizarea adulților în vârstă eficientă pentru boli precum gripa și pneumonia pneumococică. ® Animații Imunitate mediată de celule: Prezentare generală, celule T helper

Caz clinic

Răspunsul imun la antigeni are loc în primul rând în organele limfoide secundare, cum ar fi ganglionii limfatici, țesutul limfoid asociat mucoasei și splina. În timpul unui răspuns imun primar, agenții patogeni și constituenții lor sunt transportați în aceste țesuturi, unde antigenele microbiene sunt prezentate celulelor B care intră și părăsesc în mod constant organele limfoide secundare. Dr. Marsden revizuiește notele ei de autopsie și vede că doamna Vasquez nu are splină; fusese îndepărtat în urma unui accident de mașină cu câțiva ani în urmă.

De ce este important faptul că pacientul nu are splina?

(b) Celulele M facilitează contactul dintre antigenele care trec prin tractul intestinal și celulele sistemului imunitar al organismului.

Figura 17.9 Celule M. Celulele M sunt localizate în plasturii lui Peyer (vezi Figura 16.5, pagina 459), care sunt localizate pe peretele intestinal. Funcția lor este de a transporta antigenele întâlnite în tractul digestiv pentru a intra în contact cu limfocitele și celulele prezentatoare de antigen (vezi pagina 494) ale sistemului imunitar.

De ce sunt celulele M deosebit de importante pentru apărarea imună împotriva bolilor care afectează sistemul digestiv?

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce anticorp este cel primar produs atunci când un antigen este preluat de o celulă M? 17-11

Clase de celule T

Există clase de celule T care au funcții diferite, mai degrabă ca clasele de imunoglobuline. De exemplu, așa-numitele celule T helper cooperează cu celulele B în producerea de anticorpi, în principal prin semnalizarea citokinelor (vezi Figura 17.4). Prin urmare, celulele T helper sunt o parte importantă a imunității umorale; sunt un element și mai esențial al imunității celulare. În contribuțiile lor la imunitatea celulară, celulele T nu contribuie la producerea de anticorpi, ci interacționează mai direct cu antigenele. În primul rând, cele două populații de celule T care ne preocupă aici sunt celulele T helper (Th) și celulele T citotoxice (Tc). O celulă Tc se poate diferenția într-o celulă efectoră numită limfocit T citotoxic (CTL).

Celulele T sunt, de asemenea, clasificate prin anumite glicoproteine de pe suprafața lor numite clustere de diferențiere sau CD. Acestea sunt molecule membranare care sunt deosebit de importante pentru aderența la receptori. CD-urile de cel mai mare interes sunt CD4 și CD8; celulele care poartă aceste molecule sunt numite celule CD4+ și, respectiv, CD8+. (Pentru importanța acestor molecule în infecția cu HIV, vezi Figura 19.13 la pagina 546.) Celulele TH sunt clasificate ca CD4+, care se leagă la moleculele MHC clasa II de pe celulele B și APC-uri (Figurile 17.4 și 17.10). Celulele Tc sunt clasificate ca CDS'*, care se leagă la moleculele MHC clasa 1 (Figura 17.12 și pagina 493).

Celule T Helper (celule T CD4+)

Am văzut că o parte esențială a apărării înnăscute a organismului este fagocitoza de către celule precum macrofagele. Macrofagele, atunci când funcționează ca APC, sunt de asemenea importante în imunitatea celulară adaptivă. Celulele TH pot recunoaște un antigen prezentat pe suprafața unui macrofag și pot activa macrofagul, făcându-l mai

eficient atât în fagocitoză, cât și în prezentarea antigenului. Cu atât mai important cu cât APC-urile sunt celule dendritice. (Vezi pagina 494.)

Un APC întâlnește și ingeră un microorganism. Antigenul este procesat enzimatic în peptide scurte, care se combină cu molecule MHC clasa II și sunt afișate pe suprafața APC.

@ Un receptor (TCR) de pe suprafața celulei CD4+T helper (celula T^) se leagă de complexul MHC-antigen. Dacă acesta include un receptor asemănător Toll, APC este stimulat să secrete o moleculă costimulatoare. Aceste două semnale activează celula TH, care produce citokine.

Receptor de celule Th (TCR).

APC (celula dendritică)

Antigenul

Q Citokinele determină activarea celulei TH (care recunoaște o celulă dendritică care produce molecule costimulatoare).

Fragment de antigen (peptide scurte)

Complex de
fragment de antigen final
al moleculei
MHC clasa II

Citokine

Microorganisme purtătoare de antigene

Moleculă de costimulare, (necesară pentru a activa celulele T care nu au întâlnit anterior antigen)

gu t» 0 Activarea celulelor CD4+T helper. Pentru a activa o celulă CD4+T helper, sunt necesare cel puțin două semnale: primul semnal este legarea TCR de antigenul procesat, un al doilea semnal necesită o citokină costimulatoare, cum ar fi IL-2 și altele. Odată activată, celula TH secretă citokine care afectează funcțiile efectoare ale mai multor tipuri de celule ale sistemului imunitar.

Toate Care este rolul celulei dendritice?

Celulele dendritice sunt deosebit de importante în activarea celulelor T CD4+ și în dezvoltarea funcțiilor lor efectoare (Figura 17.10).

Pentru ca o celulă T CD4* să devină activată, TCR-ul său recunoaște un antigen care a fost procesat și este prezentat ca fragmente deținute într-un complex cu proteine din clasa II MHC de pe suprafața APC. Acesta este semnalul inițial pentru activare; un al doilea semnal, semnalul costimulator, care este prezent pe APC și pe celula TH, este de asemenea necesar. Activarea ar trebui să fie îndreptată împotriva agenților patogeni dăunători; prin urmare, fragmentele antigenice afișate cu receptori de tip Toll (vezi capitolul 16, pagina 452) semnalează un microb periculos. Celula TH activată începe să prolifereze cu o rată de două până la trei cicluri celulare pe zi și să secrete citokine, care sunt esențiale pentru funcțiile

sale efectoare. Celulele TH proliferante se diferențiază în populații de subseturi cum ar fi I Hl, I h2 și TH17 (Figura 17.11). Ele formează, de asemenea, o populație de celule de memorie cu viață lungă. Funcțiile efectoare ale acestor subseturi se bazează pe citokinele produse de aceste celule rH, care acționează asupra diferitelor celule ale sistemelor defensive ale organismului. La început s-a crezut că există doar două subseturi de

Celulele Th: IH1 și 'I H2. Un al treilea subset descoperit recent a fost descris și numit Tjjl7 datorită producției lor de cantități mari de citokină IL-17. Funcțiile celor trei subseturi direct implicate în apărarea organismului împotriva amenințărilor microbiene externe sunt rezumate în Figura 17.11. Descoperirea celulelor TH17 a răspuns la întrebările ridicate de observația că celulele T H1 și TH2 nu au fost eficiente în tratarea anumitor infecții cu bacterii și ciuperci extracelulare.

Citokinele produse de celulele TH1, în special IFN-y, activează în principal acele celule legate de elemente importante ale imunității celulare, cum ar fi hipersensibilitatea de tip întârziat (vezi pagina 535) și sunt, de asemenea, responsabile pentru activarea macrofagelor (vezi pagina 494). Ele stimulează, de asemenea, producția de anticorpi care promovează fagocitoza și sunt deosebit de eficiente în îmbunătățirea activității complementului, cum ar fi opsonizarea și inflamația (vezi Figura 16.9, pagina 468). După cum se arată în Figura 17.12, generarea de limfocite T citotoxice necesită, de asemenea, acțiunea unei celule TH1.

Celulele T'h2 produc citokine care sunt asociate în principal cu producerea de anticorpi, în special IgE, care sunt

Anticorpi

Bceil

celule Th1

celule Th2

•Celule Th17

Celula a

ciuperci

Bacteriile extracelulare

Neutrofile

Macrofag

Recrutează neutrofile; oferă protecție împotriva bacteriilor și ciupercilor extracelulare

Imunitatea mediată celular; controlul agenților patogeni intracelulari, reacții de hipersensibilitate întârziate (pag. 535); stimulează macrofagele.

celule Th17

IL-17

IFN-y

celule Th1

— Celulele Tu2

Bacterii intracelulare și protozoare

O

O

De ce ar fi utilizat IFN-y pentru a trata tuberculoza?

important în reacțiile alergice (vezi discuția despre hipersensibilitate la pagina 528). Sunt, de asemenea, importante în activarea eozinofilelor care se apără împotriva infecțiilor cu paraziții extracelulari, cum ar fi helminții (vezi Figura 17.16 la pagina 496).

Celulele Th17 sunt situate în piele și în căptușeala tractului gastro-intestinal, locuri unde sunt bine poziționate pentru a face față potențialilor microbi invadatori. Când sunt detectați invadatori patogeni externi, celulele TH17 stimulează sistemul imunitar înnăscut. De exemplu, ei activează celulele care sintetizează citokine, cum ar fi TNF-a, care sunt responsabile de răspunsurile inflamatorii. (Veți vedea la pagina 512 că anumite terapii pentru tratarea stărilor inflamatorii sunt direcționate către blocarea celulelor T Th17 sau a TNF-a.) Celulele Th17 recrutează, de asemenea, neutrofile pentru a ajuta la îndepărtarea agenților patogeni extracelulari. Figura 17.11 rezumă funcțiile celor trei subseturi de celule T helper efectoare care sunt direct implicate în apărarea organismului împotriva amenințărilor microbiene externe. Este inclusă citokina lor primară. Un alt subset descris recent, și probabil nu ultimul, este celulele T helper foliculare, (Tpn)> care stimulează celulele B să producă celule plasmatice și sunt, de asemenea, implicate în schimbarea clasei, (mm) Procesarea și prezentarea antigenului de animație: pași

Celule reglatoare T

Celulele T reglatoare (Treg), numite anterior celule T supresoare, reprezintă aproximativ 5-10% din populația de celule T. Ele sunt un subset al celulelor CD4+ T helper și se disting prin purtare

O celulă normală nu va declanșa un răspuns al unui limfocit T citotoxic (CTL), dar o celulă infectată cu virus (prezentată aici) sau o celulă canceroasă produce antigene endogene anormale.

Figura 17.12 Uciderea celulei țintă infectată cu virus de către limfocitul T citotoxic.

Diferențiază o celulă T CD8+ de un plafon T CD4”.

o moleculă suplimentară de CD25. Funcția lor principală este de a combate autoimunitatea prin suprimarea celulelor T care scapă de ștergere în timus fără „educația” necesară pentru a evita reacțiile împotriva sinelui organismului. De asemenea, sunt utile în protejarea, de sistemul imunitar, a bacteriilor intestinale necesare digestiei și a altor funcții utile. În mod similar, în timpul sarcinii ele pot juca un rol în protejarea fătului de respingere ca non-sine, (w Animație Imunitate mediată de celule: celule citotoxice I

Celule T citotoxice (celule T CD8+)

Celulele T citotoxice, în ciuda numelui lor, nu sunt capabile să atace nicio celulă țintă pe măsură ce ies din timus; mai degrabă, sunt precursori ai CTL-urilor, care au această capacitate. Această diferențiere necesită activarea secvențială și complexă a precursorului Tc de către un antigen procesat de o celulă dendritică și interacțiunea cu o celulă Th și semnale costimulatoare. „CTL rezultat este o celulă efectoră care are capacitatea de a recunoaște și ucide celulele țintă care sunt considerate non-self (vezi Figura 17.12). În primul rând, aceste celule țintă sunt auto-celule care au fost modificate de infecția cu un agent patogen, în special viruși. Pe suprafața lor poartă fragmente de antigene endogene care sunt în general sintetizate în interiorul celulei și sunt în mare parte de origine virală sau parazită. Alte celule țintă importante sunt celulele tumorale (vezi Figura 19.11, pagina 543) și țesutul străin transplantat. În loc să reacționeze cu fragmente antigenice prezentate de un A PG în complex cu molecule MHC clasa II, celula T CD8+ recunoaște antigenele endogene de pe suprafața celulei țintă care sunt în combinație cu o moleculă MHC clasa I. Moleculele MHC clasa I se găsesc pe celulele nucleate; prin urmare, un CTL poate ataca aproape orice celulă a gazdei care a fost modificată.

În atacul său, un CTL se atașează de celula țintă și eliberează o proteină care formează pori, perforina. Formarea porilor contribuie la moartea ulterioară a celulei și este similară cu acțiunea complexului de atac al membranei complement descris în capitolul 16 (vezi pagina 467). Granzimele, proteazele care induc apoptoza, sunt apoi capabile să intre prin por.

Apoptoza (a-pep-toe-sis; din greacă pentru căderea ca frunzele) se mai numește și moarte celulară programată. Celula gazdă a dezvoltat mecanisme pentru a detecta moartea celulelor și pentru a determina dacă moartea este naturală, caz în care nu este implicată nicio amenințare și rămășițele cadavrului sunt pur și simplu îndepărtate. Cu toate acestea, dacă moartea celulei se datorează unei traume sau boli, mecanismele de apărare și reparare ale organismului sunt mobilizate. Prin urmare, dacă o celulă nu poate curăța un agent patogen în niciun alt mod, îl curăță prin

moarte - prin apoptoză. De exemplu, acest lucru previne răspândirea virusurilor infecțioase în alte celule.

Celulele care mor din cauza apoptozei își taie mai întâi genomul în fragmente, iar membranele externe se umflă spre exterior într-un mod numit blebbing (Figura 17.13). Pe suprafața celulei sunt afișate semnale care atrag fagocitele circulante pentru a digera rămășițele înainte să apară orice scurgere semnificativă de conținut.

Corpurile noastre necesită apoptoză și din alte motive. S-a spus că, fără apoptoză, corpul uman ar acumula 2 tone de măduvă osoasă și ganglioni limfatici și un intestin de 16 kilometri până la vârsta de 80 de ani.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Ce tip de celulă T este în general implicat atunci când o celulă B reacţionează cu un antigen și produce anticorpi împotriva antigenului: 7-12

/X Care este tipul de celule T care este în general implicat în reacțiile alergice? 17-13

/X Care este un alt nume pentru apoptoză, unul care îi descrie funcția? 17-14

Figura 17.13 Apoptoza. O celulă B normală este afișată în stânga. În dreapta, un celi B este în curs de apoptoză. Observați bulele asemănătoare cu bule.

Ce este apoptoza?

Caz clinic rezolvat

Celulele T, celulele B și celulele dendritice se găsesc în splină. De fapt, aproximativ jumătate din toate limfocitele sanguine circulă prin splină în fiecare zi. Clearance-ul o. microorganismele acoperite cu anticorpi și complement de către celulele fagocitare ale splinei este foarte rapidă și previne în mod normal diseminarea organismelor infecțioase către organe importante. Capnocytophaga provoacă o serie de infecții de la celulită autolimitată până la septicemie fatală, dar cele mai multe infecții fatale au apărut la persoanele asplenice și 77% sunt asociate cu expunerea la câini. Din păcate, doamna Vasquez a contractat bacteriile infecțioase și, pentru că splina i-a fost îndepărtată cu ceva timp înainte, nu a avut răspunsul imun necesar pentru a combate infecția mortală rezultată.

iHG 4ii4 4.S7 4,4(494

Celule prezentatoare de antigen (APC)

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

17-15 Definiți celula prezentatoare de antigen.

Deși celulele B sunt o formă de celulă prezentatoare de antigen (APC) despre care am discutat deja cu imunitatea umorală, acum vom lua în considerare alte APC asociate cu imunitatea celulară. Aceste APC sunt celulele dendritice și macrofagele activate, (gf Animation Antigen Processing and Presentation: MHC

Figura 17.14 Un plafon dendritic. Aceste celule sunt numite după prelungirile lor lungi, sau dendrite, deoarece seamănă cu dendritele celulelor nervoase. Celula dendritică aici interacționează cu limfocitele care au fost infectate cu un virus și produc antigene endogene anormale (vezi Figura 17.12).

Care este rolul celulelor dendritice în imunitate?

Celulele dendritice

Celulele dendritice (DC) sunt caracterizate prin extensii lungi numite dendrite (Figura 17.14) deoarece se aseamănă cu dendritele celulelor nervoase. Ele au fost identificate pentru prima dată în studiile anatomice ale pielii de către Langerhans în 1868, iar celulele dendritice din piele și tractul genital sunt încă numite celule Langerhans sau Langerhans DC. (Vaccinurile injectate între straturile pielii, unde există mai multe astfel de celule dendritice, sunt adesea mai eficiente decât injecțiile în mușchi.) Aceasta reprezintă doar una din cel puțin patru populații de DC numite pentru derivarea sau localizarea lor. Alte populații se găsesc în ganglionii limfatici, splină, timus, sânge și diferite țesuturi, cu excepția creierului. Celulele dendritice care acționează ca santinele în aceste țesuturi înghiți microbii invadatori, îi degradează și îi transferă în ganglionii limfatici pentru a fi afișați la celulele T situate acolo. Celulele dendritice sunt principalele APC care induc răspunsuri imune de către celulele T. Macrofagele, deși mai eficiente pentru fagocitoză, sunt mai puțin eficiente în prezentarea antigenului pentru celulele f din imunitatea celulară, dar joacă un rol cheie în etapele ulterioare ale răspunsului adaptiv.

Macrofage

Macrofagele (din greacă pentru mâncătorii mari) sunt celule care se găsesc de obicei în stare de repaus. Am discutat deja despre funcția macrofagelor în fagocitoză. Ele sunt importante pentru imunitatea înnăscută și pentru eliminarea organismului de celulele sanguine uzate (aproximativ

X 10: pe zi) și alte resturi, cum ar fi resturile celulare de la apoptoză. Capacitățile lor fagocitare sunt mult crescute atunci când sunt stimulați să devină macrofage activate (Figura 17.15). Această activare poate fi inițiată prin ingestia de material antigenic. Alți stimuli, cum ar fi citokinele produse de o celulă T helper activată, le pot îmbunătăți și mai mult capacitățile. Odată activate, macrofagele sunt mai eficiente ca fagocite și ca APC.

Macrofagele activate sunt factori importanți în controlul celulelor canceroase și al agenților patogeni intracelulari precum bacilul tuberculilor și celulele infectate cu virus. Aspectul lor devine, de asemenea, vizibil diferit – sunt mai mari și devin ciufuliți.

După preluarea unui antigen, APC-urile tind să migreze din locațiile lor în aproape toate țesuturile către ganglionii limfatici sau alți centri limfoizi de pe mucoasă, unde prezintă antigenul celulelor T situate acolo. Celulele T care poartă receptori care sunt capabili să se lege cu orice antigen specific sunt prezente în număr relativ limitat. Migrația crește șansa acestor celule T de a întâlni antigenul pentru care sunt specifice.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

V Celulele dendritice sunt considerate în primul rând parte din sistemul imunitar umoral sau celular? 17-15*

Uciderea extracelulară de către sistemul imunitar

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

17-16 Descrieți funcția celulelor natural killer.

Am văzut cum acțiunea unui CTL poate duce la distrugerea unei celule țintă. O componentă a sistemului imunitar înnăscut care nu a fost încă discutată poate distruge și anumite celule infectate cu virus și celule tumorale. Acestea sunt leucocite granulare (10-15% din limfocitele circulante) numite celule natural killer (NK). De asemenea, pot ataca paraziții, care sunt în mod normal mult mai mari decât bacteriile, așa cum este ilustrat în Figura 17.16. Spre deosebire de CTL, celulele NK nu sunt specifice imunologic; adică nu au nevoie să fie stimulate de un antigen. Ei contactează mai întâi celula țintă și determină dacă exprimă antigenele de vânzare MHC clasa I. Dacă nu se întâmplă, ceea ce este adesea cazul în stadiile incipiente ale infecției virale și cu unele virusuri infectante care au dezvoltat un sistem de interferență cu prezentarea obișnuită a antigenelor pe un APC - ei ucid celula țintă prin mecanisme similare cu cea a unui CTL. Celulele NK disting celulele normale de celulele transformate sau celulele infectate cu agenți patogeni intracelulari. Celulele tumorale au, de asemenea, un număr redus de molecule MHC clasa I pe suprafața lor. Celulele NK provoacă formarea de pori în celula țintă, ceea ce duce fie la liză, fie la apoptoză.

Funcțiile celulelor NK și ale celorlalte celule principale implicate în imunitatea celulară sunt rezumate pe scurt în Tabelul 17.2.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

jX Cum reacționează celula natural killer dacă celula țintă nu are molecule MHC clasa I pe suprafața sa? 17-16

Figura 17.15 Macrofage activate. Când sunt activate, macrofagele devin mai mari și ciufulite.

IB Cum se activează macrofagele?

Citotoxicitate mediată de celule dependente de anticorpi

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

17-17 Descrieți rolul anticorpilor și al celulelor natural killer în citotoxicitatea mediată de celule dependente de anticorpi.

Cu ajutorul anticorpilor produși de sistemul imunitar umoral, sistemul imunitar mediat de celule poate stimula celulele ucigașe naturale (vezi pagina 458) și celulele sistemului de apărare înnăscut, cum ar fi macrofagele, pentru a ucide celulele vizate. În acest fel, un organism precum un protozoar sau un helmint, care este prea întins pentru a fi fagocitat, poate fi atacat de celulele sistemului imunitar. Aceasta este denumită citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC). După cum este ilustrat în Figura 17.16, celula țintă este mai întâi acoperită cu anticorpi. O varietate de celule ale sistemului imunitar se leagă de regiunile F(- ale acestor anticorpi, și astfel de celula țintă. Celula țintă este apoi lizată de substanțele secretate de celulele atacatoare.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Ce face ca o celulă natural killer, care nu este specifică imunologic, să atace o anumită celulă țintă? 17-17

Citokine: Mesageri chimici ai celulelor imune

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

17-18 Identificați cel puțin o funcție a fiecăruia dintre următoarele: citokine, interleukine, chemokine, interferoni, TNF și citokine hematopoietice.

Macrofag

.cheie .

g Citokine citotoxice o Enzime litice

o Enzime perforină

TABELUL 17.2

Celulă

Eozinofile

Principalele celule care funcționează în imunitatea mediată de celule

Celula T Helper (TH1).

Funcţie

Activează celulele legate de imunitatea mediată de celule: macrofage, celule Tc și

celule ucigase naturale

Stimulează producția de eozinofile, IgM. și IgE

Distruge celulele țintă la contact; generat din celula T citotoxică (Tc).

Reglează răspunsul imunitar și ajută la menținerea toleranței

Parazit mare

Epitop

Anticorp

Celulă Natural Killer (NK) de macrofage activată

Activitate fagocitară îmbunătățită; atacă celulele canceroase

Atacă și distruge celulele țintă; participă la citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi

Răspunsul imun necesită interacțiuni complexe între diferite celule. Comunicarea necesară pentru aceasta este mediată de mesageri chimici numiți citokine (din greacă pentru celulă și mișcare). Acestea sunt proteine sau glicoproteine solubile care sunt produse de practic toate celulele sistemului imunitar ca răspuns la un stimul. Multe citokine – probabil că sunt mai mult de 200 – au denumiri comune care reflectă funcțiile lor cunoscute la momentul descoperirii lor; unele sunt acum cunoscute ca au funcții multiple. O citokină acționează numai asupra unei celule care are un receptor pentru aceasta.

Citokinele care servesc ca comunicatori între leucocite (globule albe) sunt acum cunoscute sub denumirea de interleukine (între leucocite). Când sunt cunoscute suficiente informații, inclusiv secvența de aminoacizi, acestor citokine li se atribuie un număr de interleukine, cum ar fi IL-1 și așa mai departe, de către un comitet internațional. Rolul citokinelor în stimularea sistemului imunitar a sugerat utilizarea lor ca agenți terapeutici (vezi caseta de la pagina 499.)

O familie de citokine mici care induce migrarea leucocitelor în zonele de infecție sau leziuni tisulare se numește chemokine, din chemotaxie. Ele sunt deosebit de importante în inflamație. Anumiți receptori de chemokine sunt importanți pentru infecția cu HIV (vezi capitolul 19, pagina 545).

O altă familie de citokine sunt interferonii (vezi pagina 471), inițial denumiți pentru una dintre funcțiile lor, de a proteja celulele de infecțiile virale. Li se atribuie denumiri precum IFN-a și așa mai departe. Un număr dintre acestea sunt disponibile ca produse comerciale în tratarea afecțiunilor, cum ar fi hepatita și unele tipuri de cancer.

O familie de citokine foarte importantă este cea a factorului de necroză tumorală, cunoscută prin abrevieri precum TNF-a și așa mai departe. TNF

a fost numit inițial deoarece celulele tumorale au fost observate a fi una dintre țintele sale. Aceste citokine sunt un factor puternic în reacțiile inflamatorii ale bolilor autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă. Anticorpii monoclonali (vezi pagina 512) care blochează acțiunea TNF sunt o terapie disponibilă pentru unele dintre aceste afecțiuni.

O familie de citokine, citokine hematopoietice, funcționează în controlul căilor prin. care celule stem se dezvoltă în diferite globule roșii sau albe din sânge (vezi pagina 489). Unele dintre acestea sunt interleukine cu denumiri cum ar fi IL-3 și așa mai departe; alții sunt numiți factori de stimulare a coloniilor (CSF). Un exemplu este G-CSF (factor de stimulare a coloniilor de granulocite). Acest LCR special stimulează producția de neutrofile din precursorii lor granulocite/monocite. Un altul, GM-CSF, este utilizat terapeutic pentru a crește numărul de macrofage și granulocite protectoare la pacienții supuși transplanturilor de măduvă osoasă roșie.

Citokinele, printre altele, pot stimula celulele să producă mai multe citokine. Această buclă de feedback scapă ocazional de sub control, rezultând o supraproducție dăunătoare de

citokine - o furtună de citokine. Acestea pot provoca daune semnificative țesuturilor, ceea ce pare a fi un factor în patologia anumitor boli și afecțiuni, cum ar fi gripa, boala grefă contra gazdă (pagina 541) și sepsis. De asemenea, vezi discuția despre superantigene la pagina 439.

Ați învățat acum că există mai multe mecanisme care funcționează pentru a împiedica sistemul imunitar adaptativ să atace așa-numitul sine. Acestea includ ștergerea celulelor sistemului imunitar care nu recunosc propriile țesuturi ale gazdei. Ele includ, de asemenea, sistemul major al complexului de histocompatibilitate, cum ar fi cel găsit pe celulele prezentatoare de antigen (vezi Figura 17.12), care trebuie să se combine cu antigenii străini înainte de a stimula reacțiile imune umorale sau celulare. Există încă întrebări care nu au albine . răspuns complet, cum ar fi de ce corpul nu respinge fătul, care este non-sine.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

jX Care este funcția citokinelor? 17-18

Memoria imunologică

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

17-19 Distingeți un răspuns imun primar de unul secundar.

Intensitatea răspunsului umoral mediat de anticorpi poate fi reflectată de titrul de anticorpi, cantitatea relativă de anticorp din ser. După contactul inițial cu un antigen, serul persoanei expuse nu conține anticorpi detectabili timp de 4 până la 7 zile. Apoi, există o creștere lentă a titrului de anticorpi: în primul rând, sunt produși anticorpi din clasa IgM, urmată de atingerea maximă a IgG în aproximativ 10 până la 17 zile, după care titrul de anticorpi scade treptat. Acest model este caracteristic unui răspuns primar la un antigen.

Figura 17.17 Răspunsurile imune primare și secundare la un antigen. IgM apare mai întâi ca răspuns la expunerea inițială. IgG urmează și oferă imunitate pe termen lung. A doua expunere la același antigen stimulează celulele de memorie (formate în momentul expunerii inițiale) să producă rapid o cantitate mare de anticorpi. Anticorpii produși ca răspuns la această a doua expunere sunt în mare parte IgG.

De ce multe boli, cum ar fi rujeola, apar o singură dată la o persoană, iar altele, cum ar fi răceala, apar de mai multe ori?

Răspunsurile imune mediate de anticorpi ale gazdei se intensifică după o a doua expunere la un antigen. Acest răspuns secundar se mai numește și răspunsul de memorie (sau anamnestic). După cum se arată în Figura 17.17, acest răspuns este comparativ mai rapid, atingând un vârf în doar 2 până la 7 zile, durează multe zile și este considerabil mai mare ca

magnitudine. Cu titlu de explicație, așa cum se arată în Figura 17.5, unele celule B activate nu devin plasmocite producătoare de anticorpi, ci persistă atât timp cât celule de memorie iveu, dar neproliferante. Ani, sau chiar decenii mai târziu, dacă aceste celule sunt stimulate de aceiași antigen, ele se diferențiază foarte rapid în celule plasmatice producătoare de anticorpi.

Un răspuns similar are loc cu celulele T, care, așa cum vedem în capitolul 19, este necesar pentru stabilirea memoriei pe tot parcursul vieții pentru a distinge sinele de non-sine. @ Animații Imunitatea umorală: răspunsul imun primar, răspunsul imun secundar

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Răspunsul anamnestic este primar sau secundar? 17-19

Tipuri de imunitate adaptativă

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

17-20 Comparați cele patru tipuri de imunitate adaptivă.

Imunitatea adaptativă se referă la protecția pe care o dezvoltă un animal împotriva anumitor microbi specifici sau substanțe străine. The

Figura 17.18 Tipuri de imunitate adaptativă.

Ce tip de imunitate, activă sau pasivă, durează mai mult?

diverse manifestări ale imunității adaptive sunt rezumate în Figura 17.18.

Imunitatea poate fi dobândită fie activ, fie pasiv. Imunitatea este dobândită activ atunci când o persoană este expusă la rir croorganisme sau substanțe străine și sistemul imunitar răspunde. Imunitatea este dobândită pasiv atunci când anticorpii sunt transferați de la o persoană la alta. Imunitatea pasivă la primitor durează doar atâta timp cât anticorpii sunt prezenți în majoritatea cazurilor, câteva săptămâni. Atât imunitatea dobândită activ, cât și imunitatea dobândită pasiv pot fi obținute prin mijloace naturale sau artificiale.

• Imunitatea activă dobândită în mod natural se dezvoltă atunci când a

persoana este expusă la antigene, se îmbolnăvește și apoi recc e .;

Odată dobândită, imunitatea este pe viață pentru unele boli, cum ar fi rujeola. Pentru anumite alte boli, în special bolile intestinale, imunitatea poate dura doar câțiva ani. Infecțiile subclinice sau infecțiile inaparente (cele care nu produc simptome vizibile sau semne de boală) pot, de asemenea, să confere imunitate.

I Imunitatea pasivă dobândită în mod natural implică transferul natural de anticorpi de la o mamă la copilul ei. Anticorpii la o femeie gravidă traversează placenta către fătul ei - transfer transplacentar. Dacă mama este imună la difterie, rubeolă sau

poliomielita, de exemplu, nou-născutul va fi temporar imun și la aceste boli. De asemenea, anumiți anticorpi se transmit de la mamă la sugarul ei care alăptează în laptele matern, în special în primele secreții, calicot.

Ce fracție de ser conține cei mai mulți anticorpi?

colostrul. La sugar, această imunitate pasivă durează în general doar atâta timp cât persistă anticorpii transmisi - de obicei câteva săptămâni sau luni. Acești anticorpi materni sunt esențiali pentru a asigura imunitate sugarului până când sistemul său imunitar se maturizează. Colostrul este și mai important pentru alte mamifere; Viței, de exemplu, nu au anticorpi care traversează placenta și se bazează pe colostrul ingerat în prima zi de viață. Cercetătorii specifică adesea serul fetal de vițel pentru anumite utilizări experimentale, deoarece nu conține anticorpi materni.

Imunitatea activă dobândită artificial este rezultatul vaccinării — care va fi discutată în capitolul 18. Vaccinarea, numită și imunizare, introduce vaccinuri în organism. Acestea sunt antigene precum microorganismele ucise sau vii sau toxine bacteriene inactivate.

Imunitatea pasivă dobândită artificial implică injectarea de anticorpi (mai degrabă decât antigene) în organism. Acești anticorpi provin de la un animal sau o persoană care este deja imună la boală.

Deoarece serul sanguin este ușor de obținut (vezi caseta de la pagina 472) și conține o concentrație considerabilă de anticorpi, antiserul a devenit un termen generic pentru fluidele derivate din sânge care conțin anticorpi. Prin urmare, studiul reacțiilor dintre anticorpi și antigeni se numește serologie. După cum se arată în Figura 17.19, atunci când o probă de ser este supusă unui curent electric în laborator în timpul electroforezei pe gel (vezi Capitolul 9), proteinele dizolvate în ea se mișcă la viteze diferite. Proteinele globulinice se separă în fracții care sunt denumite alfa (a), beta (0) și gamma (y) pentru motilitatea lor relativă. Deoarece fracția gamma, numită gamma globulină, conține majoritatea anticorpilor, este adesea folosită pentru a transfera imunitatea pasivă.

Interleukin-12: Următorul „glonț magic”?

La nivel mondial, bolile legate de HIV/SIDA ucid 3 milioane de oameni, iar rujeola ucide 1 milion de oameni anual. Dacă testele de laborator sunt un indiciu al viitorului, citokina IL-12 (interleukina-12) ar putea fi „glonțul magic” împotriva cancerului și a unei mulțimi de alte boli.

De la descoperirea sa în anii 1980, IL-12 s-a dovedit a fi diferită de celelalte citokine. Inhibă răspunsul umoral și activează imunitatea celulară Th1 (vezi Figura A).

Oamenii de știință de la Institutul Național al

Alergie și boli infecțioase (NlAID) au descoperit că tratarea șoarecilor cu IL-12 poate ajuta la activarea fagocitelor pentru a ucide protozoarele Cryptosporidium hominis și Toxoplasma gondii, precum și Mycobacterium avium, infecții oportuniste frecvente la persoanele cu SIDA în stadiu avansat.

Cercetătorii au arătat că HIV și virusul rujeolic scad producția de IL-12, ceea ce poate face pacientul mai susceptibil la infecții secundare. Cu toate acestea, atunci când au fost tratate cu IL-12, celulele Th prelevate de la persoane HIV pozitive au răspuns la viruși, inclusiv HIV.

Se știe că interleukina-12 inhibă aproximativ 20 de tipuri de tumori la șoareci prin stimularea celulelor albe din sânge pentru a ucide celulele tumorale. Nl AID a început un studiu clinic pentru a testa eficacitatea IL-12 la pacienții cu cancer de sân.

Deoarece IL-12 activează calea TH1; poate provoca simptomele asociate cu bolile inflamatorii cronice, inclusiv boala Crohn, psoriazisul, artrita reumatoida si scleroza multipla. Cercetătorii NlAID au dezvoltat conceptul de blocare a IL-12 cu anticorpi monoclonali care leagă IL-12 secretată. Pacienții cu psoriazis au prezentat îmbunătățiri dramatice după tratamentul cu anticorpi monoclonali IL-12 (ustekinumab) comparativ cu pacienții tratați cu placebo.

Wil! IL-12 să fie un panaceu? Sunt necesare studii suplimentare pentru a determina dacă tratamentul cu IL-12 ar putea avea efecte adverse, cum ar fi boli autoimune, sau dacă blocarea IL-12 ar putea permite creșterea celulelor canceroase.

Figura A Interleukina-12 conduce la un răspuns celular TH1.

Când se injectează globulină serică imună de la un individ care este imun la o boală este injectată unui alt individ, aceasta conferă o protecție pasivă imediată împotriva bolii. Cu toate acestea, deși imunitatea pasivă dobândită artificial este imediată, este de scurtă durată, deoarece anticorpii sunt degradați de către primitor. Stop-lite la un anticorp injectat

(timpul necesar pentru ca jumătate dintre anticorpi să dispară) este de obicei de aproximativ 3 săptămâni.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Ce tip de imunitate adaptivă este implicat atunci când gamma globulină este injectată într-o persoană? 17-20

Acest capitol despre imunologie are scopul de a vă oferi conceptele generale despre acest subiect. Ar trebui să vă ofere informațiile de care aveți nevoie pentru a înțelege capitolele care urmează, care subliniază unele dintre aspectele mai practice și clinice ale imunologiei. Imunologia poate fi un subiect foarte complex; unii dintre voi, în căutarea specializării academice, vor urma mai târziu un curs complet de imunologie și vor studia subiectul mult mai detaliat. Veți descoperi că prezentarea de aici a fost considerabil simplificată, deși poate nu v-ați dat seama. Figura 17.20 rezumă materialul acoperit în acest capitol, subliniind în special natura duală a imunologiei.

Natura duală a sistemului imunitar adaptativ

CONCEPTE-CHEIE

Sistemul imunitar adaptiv este împărțit în două părți, fiecare responsabilă de tratarea agenților patogeni în moduri diferite. Aceste două sisteme funcționează interdependent pentru a menține organismul liber de agenți patogeni.

oi Imunitatea umorală, numită și imunitate mediată de anticorpi, este I îndreptată către agenții patogeni care circulă liber și depinde de 3 celule.

Imunitatea celulară, numită și imunitate mediată celular, depinde de celulele T pentru a elimina agenții patogeni intracelulari, pentru a respinge țesutul străin I' recunoscut ca non-sine și pentru a distruge celulele tumorale. ,

Schița de studiu

Stăpânirea MICROBLGOLOGIE

Testați-vă înțelegerea cu chestionare, examinare a microbilor și un post-test de capitol la www.masteringmicrobiology.com.

Sistemul imunitar adaptiv (pag. 479)

Rezistența predeterminată genetic a unui individ la anumite boli se numește imunitate înnăscută.

Imunitatea adaptativă este capacitatea organismului de a reacționa în mod specific la o infecție microbiană.

Natura duală a sistemului imunitar adaptiv

Sistem (pag. 479-480)

Celulele stem roșii ale măduvei osoase produc limfocite. Limfocitele care se maturizează în măduva osoasă devin celule B.

Imunitatea umorală implică anticorpi, care se găsesc în ser și limfă și sunt produși de celulele B.

Limfocitele care migrează prin timus devin celule T. Imunitatea celulară implică celulele T.

Receptorii celulelor T recunosc antigenele.

Antigeni și anticorpi (p. 481-485)

Natura antigenelor (pag. 481)

Un antigen (sau imunogen) este o substanță chimică care determină organismul să producă anticorpi specifici.

De regulă, antigenele sunt proteine sau polizaharide mari. Anticorpii se formează împotriva unor regiuni specifice de pe antigene numite epitopi sau determinanți antigenici.

O haptenă este o substanță cu greutate moleculară mică care nu poate provoca formarea de anticorpi decât dacă este combinată cu o moleculă purtătoare; haptenele reacționează cu anticorpii lor în mod independent

a moleculei purtătoare.

Natura anticorpilor (p. 481-485)

Un anticorp, sau imunoglobulină, este o proteină produsă de celulele B ca răspuns la un antigen și este capabilă să se combine în mod specific cu acel antigen.

Monomerii tipici constau din patru lanțuri polipeptidice: două lanțuri grele și două lanțuri ușoare.

În fiecare lanț se află o regiune variabilă (V) care leagă epitopul și o regiune constantă (C) care distinge diferitele clase de anticorpi.

Un monomer de anticorpi este în formă de Y sau în formă de T: regiunile V formează vârfurile, regiunile C formează baza și regiunea Fc (tulpina).

„Regiunea Fc se poate atașa la o celulă gazdă sau la complement.

Anticorpii IgG sunt cei mai răspândiți în ser; ele asigură imunitate pasivă dobândită în mod natural, neutralizează toxinele bacteriene, participă la fixarea complementului și sporesc fagocitoza.

Anticorpii IgM constau din cinci monomeri ținuți de un lanț de unire; acestea' sunt implicate in aglutinare si complement tixa.ion.

Anticorpii IgA serici sunt monomeri; anticorpii IgA secretori sunt dimeri care protejează suprafețele mucoasei de invazia de către agenți patogeni.

Anticorpii IgD sunt pe celulele B; pot șterge celulele B care produc anticorpi împotriva sinelui.

Anticorpii IgE se leagă de mastocite și bazofile și sunt implicați în reacții alergice.

Celulele B și imunitatea umorală (pag. 485-487)

Selecția clonală a producătoare de anticorpi

Celulele (pag. 485-487)

Celulele stem roșii din măduva osoasă dau naștere la celule B cu IgM și IgD pe suprafața lor, care recunosc epitopi specifici.

Pentru antigeni T-independenți: celulele B sunt selectate de antigene libere.

Pentru antigenele dependente de T: imunoglobulinele celulei B se combină cu un antigen, iar fragmentele de antigen combinate cu MHC clasa II activează celulele TH. Celulele TH activează o celulă B.

Celulele B activate se diferențiază în celule plasmatice și celule de memorie.

Celulele B care se recunosc pe sine sunt eliminate prin ștergere clonală.

Diversitatea anticorpilor (p. 487)

În timpul dezvoltării, genele din celulele B embrionare se recombină astfel încât celulele B mature au fiecare gene diferite pentru regiunea V a anticorpilor lor.

Legarea antigen-anticorp și rezultatele acesteia (pag. 487-489)

Un complex antigen-anticorp se formează atunci când un anticorp se leagă de epitopii săi specifici de pe un antigen.

Aglutinarea rezultă atunci când un anticorp se combină cu epitopi de pe două celule diferite.

Opsonizarea crește fagocitoza antigenului.

Anticorpii care se atașează de microbi sau toxine provoacă neutralizarea.

Activarea complementului are ca rezultat liza celulară.

Celulele T și imunitatea celulară (pag. 489-494)

Celulele stem roșii ale măduvei osoase dau naștere la 1 celule, care se maturizează în glanda timus. Selecția timică îndepărtează celulele T care nu recunosc moleculele MHC-self.

Receptorii celulelor T de pe celulele T recunosc antigenele.

Celulele T recunosc antigenele procesate de celulele prezentatoare de antigen.

Celulele T recunosc antigenele în asociere cu MHC pe un APC.

Clase de celule T (pag. 490)

Celulele T sunt clasificate în funcție de funcțiile lor și de glicoproteinele de suprafață celulară numite CI).

Celule T Helper (celule T CD4+) (pag. 490-492)

Celulele Th1 activează celulele implicate în imunitatea celulară”.

Celulele Th2 sunt asociate cu reacții alergice și infecții parazitare.

Celulele Th 17 activează imunitatea înnăscută și răspunsurile la bacteriile extracelulare.

Celulele T helper, sau celulele T CD4+, sunt activate de MHC clasa II pe APC. După legarea unui APC, celulele T CD4+ secretă citokine care activează alte celule T și celule B.

Celule de reglare T (pag. 492-493)

Celulele T reglatoare (Treg) suprimă celulele T împotriva sinelui.

Celule T citotoxice (celule T GD8+) (pag. 493-494)

Celulele T citotoxice (Tc) sau celulele T CD8+ sunt activate de antigene endogene și MHC clasa I pe o celulă țintă și sunt transformate într-un Cl

CTL-urile lizează sau induc apoptoza în celula țintă.

Celule prezentatoare de antigen (APC) (pag. 494-495)

APC-urile includ celule B, celule dendritice și macrofage.

Celulele dendritice sunt APC-urile primare.

Macrofagele activate sunt fagocite și APC-uri eficiente.

APC-urile transportă antigene către țesuturile limfoide unde sunt localizate celulele T care recunosc antigenul.

Uciderea extracelulară de către imun

Sistem (pag. 495)

Celulele ucigașe naturale (NK) lizează celulele infectate cu virus, celulele tumorale și paraziții. Ele ucid celulele care nu exprimă antigene MHC clasa I.

Citotoxicitate mediată de celule dependentă de anticorpi (pag. 495)

În ADCC, celulele NK și macrofagele lizează celulele acoperite cu anticorpi.

Citokine: Mesageri chimici

a celulelor imune (pp. 495-497)

Celulele sistemului imunitar comunică între ele prin intermediul unor substanțe chimice numite citokine.

Interleukinele (IL) sunt citokine care servesc ca comunicatori între leucocite.

Chemokinele provoacă migrarea leucocitelor către o infecție.

Interferonul alfa și IFN-Ş protejează celulele împotriva virușilor. Interferonul gamma crește fagocitoza.

Factorul de necroză tumorală promovează i cact.o inflamator.

Citokinele hematopoietice promovează dezvoltarea: bu alb:

Supraproducția de citokine duce la o furtună de citokine, u duce la deteriorarea țesuturilor.

Memoria imunologică (pag. 497)

Cantitatea relativă de anticorpi din ser se numește titrul de anticorpi.

Răspunsul organismului la primul contact cu un antigen este numit răspunsul primar. Se caracterizează prin apariția IgM urmată de IgG.

Contactul ulterior cu același antigen are ca rezultat un titru de anticorpi foarte mare și se numește răspuns secundar, anamnestic sau de memorie. Anticorpii sunt în principal IgG.

Tipuri de imunitate adaptativă (pag. 497-500)

Imunitatea rezultată din infecție se numește imunitate activă dobândită în mod natural; acest tip de imunitate poate fi .de lungă durată.

Anticorpii transferați de la o mamă la un făt (transfer transplacentar) sau la un nou-născut în colostru au ca rezultat imunitatea pasivă dobândită în mod natural la nou-născut; acest tip de imunitate poate dura până la câteva luni.

Imunitatea rezultată în urma vaccinării se numește imunitate activă dobândită artificial și poate fi de lungă durată.

Imunitatea pasivă dobândită artificial se referă la anticorpii umorali dobândiți prin injecție; acest tip de imunitate poate dura câteva săptămâni.

Serul care conține anticorpi este adesea numit antiser.

Când serul este separat prin electroforeză pe gel, anticorpii se găsesc în fracția gamma a serului și sunt denumiți globulină serică imună sau gamma globulină.

Întrebări de studiu

Răspunsurile la întrebările de revizuire și cu răspunsuri multiple pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

Recenzie

Comparați termenii din următoarele perechi:

imunitatea înnăscută și adaptativă

imunitatea umorală și celulară

imunitate activă și pasivă

celule Th1 și Th2

imunitatea naturală și artificială

Antigeni T-dependenți și T-independenți

Celulele CD8+T și CTL

imunoglobulina si TCR

Ce înseamnă MHC? Care este funcția MHC? Ce tipuri de celule T interacționează cu MHC clasa I? Cu MHC clasa II?

Etichetați lanțurile grele, lanțurile ușoare și regiunile variabile și Fq ale acestui anticorp tipic. Indicați locul unde anticorpul se leagă de antigen. Schițați un anticorp IgM.

Diagramați rolurile pe care celulele T și celulele B le joacă în imunitate.

Explicați o funcție pentru următoarele tipuri de celule: Tc, TH și Treg. Ce este o citokină?

DESENAȚI-O

o. În graficul de mai jos, la momentul A gazda a fost injectată cu toxoid tetanic. Arată răspunsul la o doză de rapel la momentul B.

Timp (saptamani)

Cum ar preveni fiecare dintre următoarele infecții?

anticorpi împotriva Neisseria gonorrhoeae fimbriae

anticorpi împotriva manozei celulei gazdă

Cum poate un om să producă peste 10 miliarde de anticorpi diferiți cu doar 35.000 de gene diferite?

Explicați de ce o persoană care se recuperează după o boală poate asistența altora cu boala fără teama de a o contracta.

Această celulă se găsește în piele

Este un fagocit și activează celulele T.

Alegere Multiplă

Asociați următoarele opțiuni cu întrebările 1-4:

rezistență înnăscută

imunitatea activă dobândită în mod natural cJ imunitate pasivă dobândită în mod natural

imunitatea activă dobândită artificial

imunitatea pasivă dobândită artificial

Tipul de protecție oferit de injectarea de toxoid difteric.

Tipul de protecție oferit de injectarea de ser antirabic.

Tipul de protecție care rezultă din recuperarea după o infecție.

Imunitatea unui nou-născut la febra galbenă.

Asociați următoarele opțiuni cu enunțurile de la întrebările 5-7:

IgA

IgD

IgE

IgG

IgM

Anticorpi care protejează fătul și nou-născutul.

Primii anticorpi sintetizati; deosebit de eficient împotriva microorganismelor.

Anticorpi care sunt legați de mastocite și implicați în reacții alergice.

Puneți următoarele în secvența corectă pentru a provoca un răspuns cu anticorpi: (1) Celula TH recunoaște celula B; (2) APC contactează antigenul;

(3) fragmentul de antigen merge la suprafața APC; (4) Th recunoaște digerarea antigenului și MHC; (5) Celula B proliferează.

1,2,3,4,5

5,4,3,2,1

3,4,5,1,2

2, 3, 4, 1, 5

4,5,3,1,2

Un pacient cu transplant de rinichi a experimentat o respingere citotoxică a noului său rinichi. Plasați următoarele în ordinea acelei respingeri: (1) apare apoptoza; (2) Celula T CD8h devine CTL; (3) granzime eliberate; (4) MHC clasa I activează celulele T CD8+; (5) perforină eliberată.

1,2,3,4, 5

5,4,3,2,1

4, 2, 5, 3,1

3,4, 5,1, 2

2,3,4,1,5

Pacienții cu sindrom Chediak-Higashi suferă de diferite tipuri de cancer. Cel mai probabil, acestor pacienți le lipsește care dintre următoarele:

celulele T\

celule Tjjl

celulele B

celule NK

celule T}{2

Gândire critică

Injecțiile cu celule Tc au eliminat complet toate virusurile hepatitei B de la șoarecii infectați, dar au ucis doar 5% din celulele hepatice infectate. Explicați cum celulele Tc au vindecat șoarecii.

De ce este asociată deficitul de proteine din dietă cu o susceptibilitate crescută la infecții?

Un test cutanat la tuberculină pozitiv arată imunitate celulară la Mycobacterium tuberculosis. Cum ar putea o persoană să dobândească această imunitate?

În vacanța ei în Australia, Janet a fost mușcată de un șarpe de mare otrăvitor. Ea a supraviețuit pentru că medicul de la camera de urgență i-a injectat antivenin pentru a neutraliza toxina. Ce este antiveninul? Cum se obține?

Aplicații clinice

O femeie a avut salmoneloză care a pus viața în pericol și a fost tratată cu succes cu anti-Salmonella. De ce a funcționat acest tratament, când antibioticele și propriul ei sistem imunitar au eșuat?

Un pacient cu SIDA are un număr scăzut de celule Th. De ce acest pacient are probleme cu producerea de anticorpi? Cum produce acest pacient anticorpi?

Un pacient cu diaree cronică s-a dovedit a lipsi de IgA în secrețiile sale, deși avea un nivel normal de IgA seric. Ce s-a constatat că acest pacient nu poate produce?

Nou-născuții (sub 1 an) care contractează febra dengue au șanse mai mari de a muri din cauza acesteia dacă mamele lor au avut febră dengue înainte de sarcină. Explicați de ce.

Aplicații practice ale imunologiei

n Capitolele 16 și 17, am învățat elementele de bază ale sistemului imunitar, în care organismul recunoaște străine, microbii, toxinele sau țesuturile. Ca răspuns, organismul formează anticorpi și activează alte celule ale sistemului imunitar care sunt programate să recunoască și să neutralizeze sau să distrugă această materie străină atunci când organismul o întâlnește din nou.

. În acest capitol, vom discuta câteva instrumente utile care au fost dezvoltate din cunoștințele sistemului imunitar. Vaccinurile au fost menționate pe scurt în capitolul anterior. Fotografia prezintă o primă linie de apărare, epiteliul traheal uman, colonizat de bacteria Bordetella pertussis. Un exemplu de importanță a vaccinării este dat în Cazul Clinic. În acest capitol ne vom extinde discuția despre acest domeniu important al imunologiei. Diagnosticul bolii depinde frecvent de testele care folosesc anticorpi și de specificitatea sistemului imunitar.

Vaccinuri

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

18-1 Definiți vaccinul.

18-2 Explicați de ce funcționează vaccinarea.

18-3 Diferențiați următoarele și oferiți un exemplu pentru fiecare: vaccinuri atenuate, inactivate, toxoide, subunități și conjugate.

18-4 Vaccinuri subunități de contrast și vaccinuri cu acid nucleic.

18-5 Comparați și contrastați producția de atenuate și

vaccinuri ucise, vaccinuri recombinate și vaccinuri ADN.

18-6 Definiți adjuvant.

18-7 Explicați valoarea vaccinurilor și discutați riscurile acceptabile pentru vaccinuri.

Cu mult înainte de inventarea vaccinurilor, se știa că persoanele care s-au vindecat de anumite boli, cum ar fi variola, erau imune la această boală ulterior. Este posibil ca medicii chinezi să fi fost primii care au încercat să exploateze acest fenomen pentru a preveni îmbolnăvirea atunci când i-au pus pe copii să inhaleze cruste uscate de variolă.

În 1717, Lady Mary Montagu a raportat din călătoriile ei în Turcia că o „bătrână vine cu o coajă de nucă plină cu materia celui mai bun fel de variolă și întreabă ce vene vrei să fi deschis și pune în venă cât de mult venin poate să stea pe capul acului ei". Practica sa a dus de obicei la o săptămână de boală ușoară, iar persoana a fost ulterior protejată de variolă. Numită variolație, această procedură a devenit obișnuită în Anglia. Din păcate, însă, uneori a dus la un caz grav de variolă. În Anglia secolului al XVIII-lea, rata mortalității asociată cu variația a fost de aproximativ 1%, încă o îmbunătățire semnificativă față de rata de mortalitate de 50% la care se putea aștepta de la variolă.

O persoană care a primit acest tratament, la vârsta de 8 ani, a fost Edward Jenner. În calitate de medic, Jenner a întâlnit ulterior pacienți care nu au răspuns cu reacțiile obișnuite la variație. Mulți dintre ei, în special lăptatoarele, i-au spus că nu le este frică de variolă pentru că au avut deja variola bovină. Variola vacii este o boală ușoară care provoacă leziuni pe ugerul vacilor; mâinile lăptătoarelor se infectau adesea în timpul mulsului. Motivat de amintirea din copilărie a variației, Jenner a început o serie de experimente în 1798 în care a inoculat în mod deliberat oamenii cu variola bovină într-un a': tenta de a preveni variola. Pentru a onora munca lui Jenner, a fost inventat termenul vaccinare (de la latinescul vacca, adică vacă). Un vaccin este o suspensie de organisme sau fracțiuni de organisme care este utilizată pentru a induce imunitatea. Două secole mai târziu, boala variolei a fost eliminată în întreaga lume prin vaccinare, iar alte două boli virale, rujeola și poliomielita, sunt, de asemenea, vizate pentru eliminare. Vezi caseta de la pagina 510 . 'mmj Vaccinuri de animație: Funcție

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

p* Care este etimologia (originea) cuvântului vaccin? 18-1

Principiile și efectele vaccinării

Acum știm că inoculările lui Jenner au funcționat deoarece virusul variolei bovine, care nu este un agent patogen grav, este strâns legat de virusul variolei. Injectarea, prin zgârieturi ale pielii, a provocat un răspuns imun primar la primitori, ducând la formarea de anticorpi și celule de memorie pe termen lung. Mai târziu, când primitorul a întâlnit virusul variolei, celulele de memorie au fost stimulate, producând un răspuns imun secundar rapid, intens (vezi Figura 17.17, pagina 497). Acest răspuns imită imunitatea dobândită prin recuperarea după boală. Vaccinul împotriva variolei bovine a fost în curând înlocuit cu un vaccin cu virusul vaccinia. Virusul vaccinia confera si imunitate la variola, desi, in mod ciudat, se stie putine cu certitudine despre originea acestui virus important. Este diferit din punct de vedere genetic de virusul variolei bovine și poate fi un hibrid dintr-o amestecare accidentală

a virusurilor variolei bovine și variolei sau poate că odată a fost cauza unei boli acum dispărute, variola calului. „Dezvoltarea vaccinurilor bazate pe modelul vaccinului împotriva variolei este cea mai importantă aplicație a imunologiei.

Multe boli transmisibile pot fi controlate prin metode comportamentale și de mediu. De exemplu, igienizarea adecvată poate preveni răspândirea holerei, iar utilizarea prezervativelor poate încetini răspândirea infecțiilor cu transmitere sexuală. Dacă prevenirea eșuează, bolile bacteriene pot fi adesea tratate cu antibiotice. Bolile virale, cu toate acestea, adesea nu pot fi tratate eficient odată contractate. Prin urmare, vaccinarea este adesea singura metodă fezabilă de control al bolilor virale. Controlul unei boli nu presupune neapărat ca toată lumea să fie imună la ea. Dacă cea mai mare parte a populației este imună, fenomen numit imunitate de turmă, focarele se limitează la cazuri sporadice, deoarece nu există suficienți indivizi susceptibili pentru a susține răspândirea epidemiei.

Principalele vaccinuri utilizate pentru prevenirea bolilor bacteriene și virale în Statele Unite sunt enumerate în tabelul 18.1 și fabula 18.2. Recomandările pentru imunizarea copiilor împotriva unora dintre aceste boli sunt prezentate în Tabelul 18.3. Călătorii americani care ar putea fi expuși la holeră, febră galbenă sau alte boli nu

Caz clinic: un gram de prevenire

Esther Kim, o fetiță în vârstă de 3 săptămâni, este adusă la serviciul de urgență de către părinții ei. Are febră și tuse în ultimele 5 zile, dar acum tușește atât de tare încât vomită. Fratele de 7 ani al lui Esther, Mark, s-a îmbolnăvit și de nasul care curge și de tuse ușoară. Soții Kim nu au crezut că boala lui Esther era gravă până când ea a început să vomite. Dr. Roscelli, medicul rezident, admite copilul Esther la spital pentru analize și observație; este internata 5 zile. .

Ce infecție are Esther? Citiți mai departe pentru a afla.

endemice în Statele Unite pot obține recomandări actuale de imunizare de la Serviciul de Sănătate Publică din SUA și agențiile locale de sănătate publică.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Vaccinarea este adesea singura modalitate fezabilă de a controla majoritatea bolilor virale; de ce este asta? 18-2

TABELUL 18.1 Principalele vaccinuri utilizate în Statele Unite pentru prevenirea bolilor bacteriene la oameni

Booster

Boli

Vaccin

Recomandare

Tetanus, difterie și pertussis

Meningita meningococica

DfaP (copii mai mici de 3 ani),

Tdap (copii mai mari și adulți),

Td (rapel pentru tetanos și pertussis)

Polizaharidă purificată din Neisseria meningitidis

Pneumonie pneumococică

Meningita cu Haemophilus influenzae tip b

Polizaharidă purificată din șapte tulpini de Streptococcus pneumoniae

Polizaharid din Haemophilus influenzae tip b conjugat cu proteine pentru a spori eficacitatea

DTaP (lunile 2,4,6,15-18; ani 4-6); Td (adulti la fiecare 10 ani); Tdap (similar cu Td; doză unică pentru copii cu vârsta între 11-12 ani sau adulți cu vârsta între 19-64); rapel la fiecare 0 ani

Pentru persoanele cu risc substanțial de infecție Recomandat pentru boboci, mai ales dacă locuiesc în cămine

Pentru adulți cu anumite boli cronice; persoane peste 65 de ani; copii 2-23 luni

Copii înainte de vârsta școlară; vezi Tabelul 18.3

Tdap (amplificator) la fiecare 10 ani

Nu trebuie stabilit

Niciuna dacă prima doză este administrată s: 24 luni

Niciunul recomandat

*Pentru detalii, consultați www.cdc.gov/vaccines/vdp-vac/pertussis/

TABEL 1 Vaccinuri principale BJP utilizate în Statele Unite pentru prevenirea bolilor virale la oameni

TABELUL 18.3 Programul de imunizare recomandat pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 0-6 ani—Statele Unite ale Americii, 2011 (C 'C)

Hepatita B HepB HepB HepB

Rotavirus

Rv Rv

Difterie,

tetanos,

pertussis

Haemophilus influenzae tip b

Pneumococic*

Inactivat

Poliovirus

Gripa

Rujeola, oreion,

rubeola

Varicela

hepatita A*

meningococic*

Notă: Vaccinurile sunt enumerate la vârstele recomandate în mod obișnuit. Barele indică intervalul de vârstă recomandat pentru imunizare. Pentru cei care stau în urmă sau încep să mănânce, consultați programul de recuperare. Informații suplimentare la www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/

* pcv = vaccin pneumococic conjugat, PPSV = vaccin pneumococic polizaharidic.

f Cele două doze cel puțin 6 luni. în afară. - . .

1 Vaccin meningococic conjugat (MCV) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2-10 ani cu sisteme imunitare defectuoase și anumite alte situații cu risc ridicat.

Tipuri de vaccinuri și

Caracteristicile lor

Acum există mai multe tipuri de bază de vaccin. Unele dintre vaccinurile mai noi profită din plin de cunoștințele și tehnologia dezvoltate în ultimii ani.

Vaccinuri vii atenuate

În toamna anului 1881, Louis Pasteur s-a întors din vacanța de vară și și-a reluat studiile asupra holerei la pui. O cultură a bacteriei patogene pe care o folosea (azi o numim Pasteurella multocidd) fusese lăsată pe bancă în timpul verii. Când a folosit această cultură pentru a inocula niște găini pentru a provoca cazuri de holeră la pui, păsările au rămas sănătoase. O cultură de arbore a agentului patogen a fost apoi folosită pentru a inocula aceste păsări, dar, surprinzător, acestea au rămas sănătoase. Pasteur a concluzionat.că cultura rămasă pe bancă în acea vară fusese slăbită și acum nu era capabilă să provoace boli — dar făcuse puii imuni. Din această observație întâmplătoare, Pasteur a trecut la experimente cu slăbirea, atenuarea deliberată a agenților patogeni prin diferite mijloace pentru a determina dacă ar putea fi făcute vaccinuri vii atenuate utile. Ani mai târziu, când a intrat în uz practica culturii celulare pentru cultivarea virușilor, s-a realizat că perioadele

prelungite de cultură celulară erau, în sine, un mijloc de atenuarea virusurilor patogenice. Această descoperire a extins numărul de boli care pot fi prevenite, în special pentru oameni.

Vaccinurile vii imită mai îndeaproape o infecție reală. Pe măsură ce agentul patogen se reproduce în celulele gazdă, imunitatea celulară, precum și umorală, este de obicei indusă. Imunitatea pe tot parcursul vieții, în special în cazul virusurilor, este adesea obținută fără imunizări de rapel, iar o rată de eficacitate de 95% nu este neobișnuită. Această eficacitate pe termen lung apare probabil deoarece virusurile atenuate se replic în organism, crescând doza inițială și acționând ca o serie de imunizări secundare (de rapel).

Vaccinuri inactivate ucise

Vaccinurile ucise inactivate folosesc microbi care au fost uciși, de obicei de formalină sau fenol. Vaccinurile cu virus inactivat utilizate la oameni includ cele împotriva rabiei (animalele primesc uneori un vaccin viu considerat prea periculos pentru oameni), gripa (Figura 18.1) și poliomielita (vaccinul Salk antipolio). General-; vorbind, aceste vaccinuri sunt considerate mai sigure decât vaccinurile vii. Vaccinurile bacteriene inactivate includ cele pentru pneumococ

Fit are 18.1 Virușii gripei sunt cultivați în ouă embrionate.

(Vezi Figura 13.7, pagina 379.) Virușii vor fi inactivați pentru a face un vaccin. [•J Ar putea această metodă de cultivare virală să fie o problemă pentru persoanele care sunt alergice la ouă?

pneumonie și holeră. În comparație cu vaccinurile vii atenuate, aceste vaccinuri inactivate necesită adesea doze repetate de rapel. Ele induc, de asemenea, o imunitate de anticorpi umorală, ceea ce le face mai puțin eficiente decât vaccinurile atenuate în inducerea imunității celulare. Câteva vaccinuri inactivate utilizate îndelung, care sunt înlocuite pentru majoritatea utilizărilor cu tipuri mai noi, mai eficiente, sunt cele pentru tuse convulsivă (tuse convulsivă) și tifoidă.

Vaccinuri subunități

Vaccinurile subunite folosesc doar acele fragmente antigenice ale unui microorganism care stimulează cel mai bine un răspuns imun. Astfel se evită pericolele asociate cu utilizarea de organisme patogene vii sau ucise. Vaccinurile subunităților care sunt produse prin tehnici de modificare genetică - ceea ce înseamnă că alți microbi sunt programați pentru a produce tracțiunea antigenică dorită se numesc vaccinuri recombinate. De exemplu, vaccinul împotriva virusului hepatitei B constă dintr-o porțiune din învelișul proteic viral care este produs de o drojdie modificată genetic (vezi capitolul 8).

Toxoizii, care sunt toxine inactivate, sunt vaccinuri direcționate către toxinele produse de un agent patogen - care pot fi considerate subunități ale agentului patogen. Toxoizii tetanos și difteric au făcut parte de multă vreme din seria standard de imunizare a copiilor. Persoana are nevoie de o serie de injecții pentru a obține imunitate deplină, urmate de rapeluri la fiecare 10 ani. Mulți adulți în vârstă nu au primit rapel; este probabil să aibă niveluri scăzute de protecție. Înainte ca antibioticele să fie disponibile pentru tratarea difteriei, boala a fost tratată cu antitoxine, adică ser care conținea anticorpi împotriva difteriei împotriva toxinei. O boală pentru care se mai folosește acest tratament este tetanosul. Poate oferi protecție împotriva toxinei tetanosului atunci când există pericolul de tetanos și pacientul nu a fost vaccinat împotriva tetanosului.

Unii agenți patogeni, în special Streptococcus pneumoniae (pneumococul), sunt virulenți în primul rând deoarece capsula lor polizaharidă îi face rezistenți la fagocitoză. Vaccinul folosit împotriva pneumoniei pneumococice vizează această capsulă. Un vaccin pentru o cauză bacteriană a meningitei folosește un mecanism similar.

Vaccinuri conjugate

Vaccinurile conjugate au fost dezvoltate recent pentru a trata răspunsul imun slab al copiilor la vaccinurile bazate pe polizaharide capsulare. După cum se arată în Figura 17.6 (pagina 487), polizaharidele sunt antigeni T-independenți; Sistemul imunitar al copiilor nu răspunde bine la aceste antige .⍰ până la vârsta de 15 până la 24 de luni, lherelore, plimbările de polisacc sunt combinate cu proteine precum difteria oi . toxoid; această abordare a dus la chiar succesul, dacă vac. Haemophilus influenzae tip b (Hib), care da semnifica protectie chiar si la 2 luni.

Vaccinuri cu acid nucleic (ADN).

Vaccinurile cu acid nucleic, adesea numite vaccinuri ADN, sunt printre cele mai noi și cele mai promițătoare vaccinuri. Experimentele cu anmv < arată că plasmidele de ADN „nud” injectate în res musculare în producerea antigenului proteic codificat în ADN pot fi făcute prin injecția cu ac convențional sau, mai eficient.* , prin metoda „gene gun” descrisă în Capitolul 9, pagina 251, i Figura 9.6, care furnizează proteinele în piele măduva osoasă roșie a.. d stimulează atât imunitatea umorală, cât și celulară. De asemenea, tind să fie exprimate timp îndelungat, cu memorie imună bună.

Două vaccinuri ADN pentru animale au fost aprobate; un covoraş protejează caii de virusul West Nile și altul care protejează somonul crescut pe plan intern de o boală virală gravă. „Este în curs de desfăşurare teste de vaccinuri cu ADN pentru o serie de boli diferite. Astfel de vaccinuri ar avea avantaje deosebite pentru părţile mai puţin dezvoltate ale lumii” ar elimina nevoia de seringi și ace, iar aceste vaccinuri ar trebui să fie foarte diferite costuri mai mici @ Vaccinuri de animaţie: Tipuri

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Experiența a arătat că vaccinurile atenuate tind să fie mai eficiente decât vaccinurile inactivate. De ce? 18-3

Care este mai probabil să fie util în prevenirea unei boli cauzate de o bacterie încapsulată, cum ar fi pneumococul: un vaccin subunitate sau un vaccin cu acid nucleic? 18-4

Caz clinic

Dr. Roscelli o examinează pe Esther în fiecare zi în care se află în spital. În niciun moment nu poartă mască de față. Dr. Roscelli nu suspectează pertussis (tuse convulsivă) până când medicul curant îi sugerează să tamponeze gâtul Estheri și să solicite un test PCR pentru bacterie. Destul de sigur, tamponul pe gât al Estheri este pozitiv pentru ADN-ul Bordetella pertussis. De ce credeți că dr. Roscelli nu a bănuit pertussis când Esther a fost internată la urgență?

509

el Dezvoltarea de noi vaccinuri

Un vaccin eficient este cea mai dorită metodă de combatere a bolii. ft previne ca boala vizată să apară vreodată la un individ și, în general, este cea mai economică. „Acest lucru este deosebit de important în părțile în curs de dezvoltare ale lumii.

Deși interesul pentru dezvoltarea vaccinurilor a scăzut odată cu introducerea antibioticelor, acesta s-a intensificat în ultimii ani. Teama de litigii a contribuit la scăderea dezvoltării de noi vaccinuri în Statele Unite. Cu toate acestea, adoptarea Legii Naționale privind Vaccinele la Copilărie din 1986, care limitează răspunderea producătorilor de vaccinuri, a ajutat la inversarea acestei tendințe. Chiar si asa, pentru companiile farmaceutice cele mai profitabile medicamente sunt cele care trebuie luate zilnic pe perioade indelungate, de exemplu, medicamentele luate pentru diabet sau hipertensiune arteriala. În schimb, un vaccin care este necesar pentru câteva injecții sau chiar o singură dată în viață este în mod inerent atractiv pentru Uss.

Din punct de vedere istoric, vaccinurile ar putea fi dezvoltate numai prin creșterea agentului patogen în cantități util de mari. „Acest lucru se făcea adesea la animale; de exemplu, virusul vaccinia pentru variola a fost crescut pe burtica ras a vițeilor. Din păcate, multe boli care provoacă boli umane nu vor crește la animale. Introducerea vaccinurilor împotriva poliomielitei, rujeolei, oreionului, precum și a unui număr de alte boli virale care nu aveau să se dezvolte decât la un om viu a așteptat dezvoltarea tehnicilor de cultură celulară. Culturile de celule din surse umane sau, mai des, de la animale care sunt strâns legate de oameni, cum ar fi maimuțele, au permis creșterea acestor viruși la scară largă. Un animal convenabil care va crește mulți viruși este embrionul de pui (vezi Figura 13.7, pagina 379). Virusurile pentru mai multe vaccinuri (gripa, de exemplu) sunt cultivate astfel (vezi Figura 18.1). Interesant este că primul vaccin împotriva virusului hepatitei B a folosit antigene virale extrase din sângele oamenilor infectați cronic, deoarece nu era disponibilă nicio altă sursă.

Vaccinurile recombinate și vaccinurile cu ADN nu au nevoie de o celulă sau de o gazdă animală pentru a crește microbul vaccinului. „Acest lucru evită o problemă majoră cu anumiți virusuri care până acum nu cresc bine în cultura celulară – hepatita B, de exemplu.

Plantele sunt, de asemenea, o sursă potențială de vaccinuri. Au existat deja teste pe oameni cu cartofi care au fost proiectați pentru a produce proteine antigenice din anumite bacterii și viruși patogene. Este mai probabil, însă, ca plantele în acest scop să nu fie folosite direct ca hrană, ci ca sistem de producere a dozelor de proteine antigenice care ar fi luate pe cale orală sub formă de pastile. Plantele de tutun sunt un candidat principal pentru această utilizare, deoarece este puțin probabil să contamineze lanțul alimentar.

Vaccinurile orale ar fi binevenite din multe motive chiar și dincolo de eliminarea necesității de injecții. În primul rând, acestea ar fi deosebit de eficiente în protejarea împotriva bolilor cauzate de agenții patogeni care invadează organismul prin mucoasele. „În mod evident, acestea includ boli intestinale, cum ar fi holera, dar agenții patogeni care cauzează SIDA, gripa și alte boli non-intestinale invadează inițial corpul prin mucoase în alte părți, cum ar fi nasul, organele genitale și plămânii.

Așa-numita epocă de aur a imunologiei a avut loc între 1870 și 1910, când au fost descoperite majoritatea elementelor de bază ale imunologiei și au fost dezvoltate câteva vaccinuri importante. S-ar putea să intrăm în curând într-o altă epocă de aur, în care noile tehnologii sunt aplicate bolilor infecțioase emergente și problemelor care decurg din scăderea eficacității antibioticelor. Este remarcabil faptul că nu există vaccinuri utile împotriva chlamidiei, ciupercilor, protozoarelor sau paraziților helmintici ai oamenilor. Mai mult, vaccinurile pentru unele boli, cum ar fi holera și tuberculoza, nu sunt de protecție sigură. În prezent, vaccinuri pentru multe boli sunt în curs de dezvoltare, de la cele pentru boli mortale proeminente, cum ar fi SIDA și malaria, până la afecțiuni banale precum durerile de urechi. Dar probabil vom descoperi că vaccinurile ușoare au fost deja făcute.

Bolile infecțioase nu sunt singura țintă posibilă a vaccinurilor. Cercetătorii investighează potențialul vaccinurilor pentru tratarea și prevenirea dependenței de cocaină, a bolii Alzheimer și a cancerului și pentru contracepție.

În prezent, aproape 20 de injecții separate sunt recomandate pentru sugari și copii, uneori necesitând trei sau mai multe la o singură întâlnire. Dezvoltarea de combinații multiple suplimentare de vaccinuri ar fi de ajutor. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat recent o astfel de combinație pentru cinci boli ale copilăriei. Livrarea în alte moduri decât prin ac ar fi, de asemenea, un avans de dorit. De exemplu, cercetările sunt în curs de dezvoltare pentru a dezvolta vaccinuri fără ace care ar fi eliberate printr-un plasture aplicat pe piele, poate chiar de către pacienții înșiși. Majoritatea vaccinurilor actuale acționează determinând producerea de anticorpi umorali. Este nevoie de vaccinuri care să confere imunitate pe bază de celule T, care ar fi deosebit de utile împotriva tuberculozei, HIV și cancerului. Variabilitatea antigenică rămâne, de asemenea, o problemă; de exemplu, virusul gripal își schimbă caracterul

Din Raportul săptămânal privind morbiditatea și mortalitatea

O problemă de sănătate mondială

Pe măsură ce citiți această casetă, veți întâlni o serie de întrebări pe care oamenii de știință din domeniul sănătății publice și le pun în timp ce încearcă să reducă apariția bolilor. Încercați să răspundeți la fiecare întrebare înainte de a trece la următoarea.

1. Maria, o fată de 17 ani, s-a întors acasă, în Statele Unite, dintr-o călătorie la Roma la biserică. La scurt timp după aceea, a făcut febră și pete mici roșii cu centre alb-albastru în interiorul gurii (Figura A). Două zile mai târziu, ea a dezvoltat o erupție pe dantelă, care apoi s-a extins la trunchi și la extremități. Ulterior, Joanie, în vârstă de 2 ani, o fetiță din biserica Mariei, a făcut febră și a fost diagnosticată cu pneumonie. În total, 34

w <D

ra

Ci

12

E

500.000

450.000

400.000

350.000

300.000

250.000

200,0U0

150.000

100.000

50.000

0

Vaccin autorizat

1960

Figura B

oamenii de la biserica Mariei au dezvoltat o erupție maculopapuloasă, febră (^38°C) și cel puțin una dintre următoarele: tuse, conjunctivită, simptome asemănătoare răcelii.

Care a fost boala? (Sugestie: vezi bieases în Focus 21.1 la pagina 594.)

Testarea anticorpilor IgM împotriva rujeolei a confirmat diagnosticul de rujeolă. Rujeola este o boală virală foarte contagioasă care poate provoca pneumonie, diaree, encefalită,

si moartea.

Cum a contractat Maria rujeola?

Maria a călătorit în Italia timp de 2 săptămâni cu grupul ei bisericesc. Ea și celelalte persoane infectate nu fuseseră vaccinate împotriva rujeolei.

De ce nu au făcut mai mulți oameni rujeolă?

În 1920, înainte de a fi dezvoltat vaccinul împotriva rujeolei, aproape 500000 de cazuri de

1965 1970 1975' 1980 1985 1990 1995 2000 2005 20 ⍰.

An

Numărul raportat de cazuri de rujeolă în Statele Unite, 1960-2010. (CDC, 2010)

în Statele Unite, iar dacă nu am fi protejați de vaccinări, aceste boli s-ar putea răspândi rapid în întreaga populație, provocând epidemii aprinse.

Inițiativa împotriva rujeolei este un parteneriat condus de Crucea Roșie Americană, Fundația Națiunilor Unite, UNICEF, Centrele SUA pentru Controlul și Prevenirea Bolilor și Organizația Mondială a Sănătății, angajate să reducă decesele cauzate de rujeolă la nivel mondial. Inițiativa împotriva rujeolei a sprijinit vaccinarea a aproape 1 miliard de copii din peste 50 de țări. În 2000, rujeola a provocat aproximativ 757.000 de decese, în mare parte la copii sub 5 ani. Prin SĂRACI, decesele cauzate de rujeolă au fost reduse la 164.000 de oameni în întreaga lume.

rujeola a avut loc, cu peste 7500 de decese, în Statele Unite. În 2010, în Statele Unite au fost raportate doar 61 de cazuri de rujeolă (Figura B). Cu toate acestea, rujeola este încă endemică în multe țări (Figura C). La nivel mondial, există 70 de milioane de cazuri în fiecare an. Rujeola este încă una dintre primele 20 de cauze de deces, ucigând 600 de copii pe zi.

Ce s-ar întâmpla dacă am înceta vaccinarea împotriva rujeolei?

5. dacă nu ar exista vaccinuri, ar fi mult mai multe cazuri de boală. Alături de mai multe boli, ar fi sechele grave și mai multe decese. Unele boli care pot fi prevenite prin vaccinare sunt încă destul de răspândite în alte părți ale lumii. Așa cum s-a întâmplat în acest caz, călătorii pot aduce aceste boli fără să știe

Figura petele lui A Koplik în interiorul obrajilor.

Figura C Țările cu cea mai mare mortalitate prin rujeolă.

Sursa: Adaptare din MMWR 58(49):!321 -1326, 4 decembrie 2009.

anual și necesită un nou vaccin anual. Ca aspect practic, dacă antigenul se schimbă mai rapid decât o dată pe an – HIV, de exemplu, își schimbă structura antigenică zilnic – nu poate fi controlat prin vaccinuri convenționale. Calculatoarele ne permit acum să căutăm în structura genomului antigenului antigene de protecție. „Această „vaccinologie inversă" devine un instrument esențial pentru dezvoltarea vaccinurilor.

Adjuvanți

În primele zile ale producției comerciale de vaccinuri au fost întâlnite probleme ocazionale de contaminare. În mod neașteptat, odată ce contaminarea a fost corectată, sa constatat adesea că vaccinul purificat a fost mai puțin eficient. Acest lucru a condus la experimente menite să determine dacă aditivii chimici ar putea îmbunătăți eficacitatea vaccinurilor. În acest scop s-a încercat un sortiment imaginativ de substanțe (unele la fel de bizare precum tapioca). 1 a dus la descoperirea întâmplătoare că anumite săruri de aluminiu îmbunătățesc eficacitatea vaccinului. Grupate în general sub termenul de alaun, aceste săruri de aluminiu, numite adjuvanți (din latinescul adjuvare, care înseamnă a ajuta) sunt combinate cu multe

vaccinuri. În acest moment, alaunul este singurul adjuvant aprobat pentru utilizare la oameni în Statele Unite. (Motivul este că Statele Unite sunt considerate „mai litigioase”, conform unei școli de gândire.) Alți adjuvanți, cum ar fi MF59 (o emulsie de ulei și apă) sunt utilizați în Europa și în alte părți. Unii adjuvanți sunt aprobați numai pentru utilizare la animale. Mecanismul exact prin care funcționează adjuvanții nu este cunoscut în toate detaliile, dar se știe că aceștia îmbunătățesc răspunsul imun înnăscut, în special activarea receptorilor Toll-like.

Caz clinic

Vaccinarea a avut atât de mult succes în reducerea infecțiilor din copilărie încât mulți medici mai tineri nu au văzut niciodată un caz de pertussis. La nouă zile după expunerea inițială la boala Esterei. Dr. Roscelli prezintă un nas care curge și, 4 zile mai târziu, o tuse. Dr. Roscelli presupune că este răcit și refuză profilaxia recomandată cu eritromicină. Investigații ulterioare identifică alte șapte cazuri de pertussis la lucrătorii din domeniul sănătății (un terapeut respirator, un tehnician în radiografie și cinci studenți asistente), toți lucrând în departamentul de urgență, dar nu și în pediatrie.

Cum s-au infectat dr. Roscelli și cei șapte lucrători din domeniul sănătății?

511

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce tip de vaccin a dezvoltat Louis Pasteur, inactivat, recombinant sau ADN? (Sugestie: vezi capitolul 22.) 18-5

Care este derivarea cuvântului adjuvant? 18-6

Siguranța vaccinurilor

Am văzut cum variola, prima încercare de a oferi imunitate la variola, a provocat uneori boala pe care trebuia să o prevină. La acea vreme, însă, riscul era considerat foarte valoros. După cum veți vedea mai târziu în această carte, vaccinul oral împotriva poliomielitei, în rare ocazii, poate provoca boala. În 1999, un vaccin pentru prevenirea diareei la sugari cauzate de rotavirusuri a fost retras de pe piață, deoarece mai mulți primitori au dezvoltat o obstrucție intestinală care pune viața în pericol. Cu toate acestea, reacția publicului la astfel de riscuri s-a schimbat; majoritatea părinților nu au văzut niciodată un caz de poliomielita sau rujeolă și, prin urmare, tind să vadă riscul acestor boli ca pe o abstractizare îndepărtată. Mai mult decât atât, rapoartele sau zvonurile despre efecte dăunătoare îi determină adesea pe oameni să evite anumite vaccinuri pentru ei sau copiii lor. În special, o posibilă legătură între vaccinul MMR și autism a primit o publicitate pe scară largă. Autismul este o condiție de dezvoltare prost înțeleasă care determină copilul să se retragă din realitate. Deoarece autismul este de obicei diagnosticat la vârsta de 18 până la 30 de luni, cam când programele de vaccinare se apropie de finalizare, unii oameni au încercat să facă o legătură cauză-efect. Din punct de vedere medical, totuși, majoritatea experților sunt de acord că autismul este o

afecțiune cu o componentă genetică majoră și începe înainte de naștere. Studiile științifice ample nu au furnizat dovezi care să susțină o legătură între vaccinurile obișnuite pentru copilărie și autism sau orice altă boală. Unii experți chiar recomandă introducerea din nou a vaccinului împotriva rotavirusului, care a fost retras în Statele Unite, susținând că acesta ar fi bine justificat pe un calcul risc/beneficiu în mare parte din lumea subdezvoltată. Niciun vaccin nu va fi vreodată perfect sigur sau perfect eficient – nici antibioticul sau majoritatea altor medicamente, de altfel. Cu toate acestea, vaccinurile rămân în continuare cel mai sigur și mai eficient mijloc de prevenire a bolilor infecțioase la copii.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

I'' Care este numele unui vaccin oral utilizat în prezent, care provoacă ocazional boala pe care intenționează să o prevină? 18-7*

Imunologie de diagnostic

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

18 8 Diferențierea sensibilității de specificitate într-un test de diagnostic.

18-9 Definiți anticorpii monoclonali și identificați avantajul acestora față de producția convențională de anticorpi.

18-10 Explicați cum funcționează reacțiile de precipitare și testele de imunodifuzie.

18-11 Diferențierea testelor de aglutinare directă de cea indirectă.

18-12 Diferențierea aglutinarii de testele de precipitare.

18-13 Definiți hemaglutinarea.

18-14 Explicați cum funcționează un test de neutralizare.

18-15 Diferențierea precipitațiilor de testele de neutralizare.

18-16 Explicați baza testului de fixare a complementului.

18-17 Comparați și contrastați testele directe și indirecte cu anticorpi fluorescenți.

18-18 Explicați cum funcționează testele ELISA directe și indirecte.

18-19 Explicați cum funcționează Western blotting.

18-20 Explicați importanța anticorpilor monoclonali.

În cea mai mare parte a istoriei, diagnosticarea unei boli a fost în esență o chestiune de observare a semnelor și simptomelor unui pacient. Scrierile medicilor antici și medievali au lăsat descrieri ale multor boli care sunt recunoscute și astăzi. Elementele esențiale ale testelor de diagnostic sunt sensibilitatea și specificitatea. Sensibilitatea este probabilitatea

ca testul să fie reactiv dacă proba este un adevărat pozitiv. Specificitatea este probabilitatea ca un test pozitiv să nu fie reactiv dacă o probă este negativă cu adevărat.

Teste de diagnosticare imunologice Cunoașterea specificității ridicate a sistemului imunitar a sugerat în curând că aceasta ar putea fi utilizată în diagnosticarea bolilor. De fapt, a fost o observație accidentală care a dus la unul dintre primele teste de diagnostic pentru o boală infecțioasă. Cu mai bine de 100 de ani în urmă, Robert Koch încerca să dezvolte un vaccin împotriva tuberculozei. Am observat că, atunci când cobaii bolnavi de boală li s-a injectat o suspensie de Mycobacterium tuberculosis, locul injectării a devenit roșu și ușor umflat o zi sau două mai târziu, puteți recunoaște acest simptom ca un rezultat pozitiv pentru testul cutanat cu tuberculină utilizat pe scară largă (vezi Figura 24.10, pagina 690). Koch, desigur, nu avea idee despre mecanismul imunității mediate de celule care a cauzat acest fenomen și nici nu știa de existența anticorpilor.

De pe vremea lui Robert Koch, imunologia ne-a oferit multe alte instrumente de diagnostic neprețuite, dintre care majoritatea se bazează pe interacțiunile anticorpilor umorali cu antigenele. Un anticorp cunoscut poate fi utilizat pentru a identifica un agent patogen necunoscut (antigen) prin reacția acestuia cu acesta. „Această reacție poate fi inversată și un agent patogen cunoscut poate fi utilizat, de exemplu, pentru a determina prezența unui anticorp necunoscut în sângele unei persoane – care ar determina dacă el sau ea a avut imunitate” la agentul patogen. O problemă care trebuie depășită în testele de diagnostic pe bază de anticorpi este că anticorpii nu pot fi văzuți direct. Chiar și la măriri de peste 100,00()x, ele apar doar sub formă de particule neclare, prost definite (vezi Figura 17.3c la pagina 482). Prin urmare, prezența lor trebuie stabilită indirect. Vom descrie o serie de soluții ingenioase la această problemă.

Alte probleme care trebuiau depășite au fost că anticorpii produși la un animal au fost amestecați cu mulți alți anticorpi produși la acel animal și cantitățile de anticorpi anume au fost sever limitate.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X ce proprietate a sistemului imunitar a sugerat utilizarea lui ca ajutor pentru diagnosticarea bolii: specificitatea sau sensibilitatea? 18-8

Anticorpi monoclonali

De îndată ce s-a determinat că anticorpii au fost produși de celule specializate (celule B), s-a înțeles că acestea sunt o sursă potențială a unui singur anticorp de tip oi. Dacă o astfel de celulă B care produce un singur tip de anticorpi ar putea fi izolată și cultivată, ar fi capabilă să producă anticorpul dorit în cantități aproape nelimitate și fără contaminare cu alți anticorpi. Din păcate, o celulă B se reproduce doar de câteva ori în condițiile obișnuite de cultură celulară. „Aceasta problemă a fost rezolvată în mare măsură odată cu descoperirea” unei metode de izolare și cultivare la infinit a celulelor B capabile să producă un singur tip

de anticorp. Neils Jerne, Georges Koehler și Cesar Milstem au făcut această descoperire în 1975, pentru care au primit un premiu Nobel.

Oamenii de știință au observat de mult timp că celulele B producătoare de anticorpi pot deveni canceroase. În acest caz, proliferarea lor este necontrolată și se numesc mieloame. Aceste celule B canceroase pot fi izolate și propagate pe termen nelimitat în cultura celulară. (Celulele canceroase, în acest sens, sunt „nemuritoare”. Revoluția a venit prin combinarea unei celule B canceroase „nemuritoare” cu o celulă B normală producătoare de anticorpi. Când este fuzionată, această combinație este denumită hibridom.

Atunci când un hibridom este crescut în cultură, celulele sale identice genetic continuă să producă tipul de anticorpi caracteristici celulei B ancestrale. Importanța tehnicii este că clonele celulelor secretoare de anticorpi pot fi menținute la nesfârșit în cultura celulară și pot produce cantități imense de molecule de anticorpi identice. Deoarece toate aceste molecule de anticorpi sunt produse de o singură clonă de hibridom, se numesc anticorpi monoclonali sau Mab (Figura 18.2).

Anticorpii monoclonali sunt utili din trei motive: sunt uniformi; sunt foarte specifice; și pot fi produse cu ușurință în cantități mari. Datorită acestor calități, Mabs și-au asumat o importanță enormă ca instrumente de diagnostic. De exemplu, trusele comerciale folosesc AcM pentru a recunoaște mai mulți agenți patogeni bacteriani, iar testele de sarcină fără prescripție medicală folosesc AcM pentru a indica prezența unui hormon excretat numai în urina unei femei gravide (vezi Figura 18.13, pagina 522).

Anticorpii monoclonali au devenit o clasă de medicamente importantă clinic și utilizată frecvent. În prezent, mai mult de 25 de AcM au fost aprobate pentru terapia umană. Acestea includ * reat ■ rk pentru scleroza multiplă, boala Crohn, psoriazis, cancer, astm și artrită. Există mai mult de 240 de MAB în curs de dezvoltare la nivel mondial pentru o gamă largă de boli și afecțiuni.

„Mecanismele de acțiune terapeutică ale MAB variază. Anumite boli inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă, necesită acțiunea factorului de necroză tumorală (TNF; vezi pagina 496). Mabs care neutralizează TNF blochează progresia bolii. Un astfel de Mab este infliximab (Remicade). Alte MAB blochează un site de recep tor; un exemplu este omalizumab (Xolair). Medicamentul acesta tratează astmul alergic prin prevenirea legării IgE de mastocite și bazofile (vezi Figura 19.1 la pagina 529). Mab rituximab (Rituxan) este utilizat pentru a trata bolile inflamatorii pe care Mab-urile care blochează TNF nu le pot. Această clasă de Mab se leagă de

J II L HJJIJJ.JLJJUL.lLI.il J 1^—

Producerea de anticorpi monoclonali

0 Un șoarece este injectat cu un antigen specific care va induce producerea de anticorpi împotriva acelui antigen.

Splina șoarecelui este îndepărtată și omogenizată într-o suspensie celulară. Suspensia include celule B care produc anticorpi împotriva antigenului injectat.

Q Celulele splinei sunt apoi amestecate cu celule de mielom care sunt capabile de creștere continuă în cultură, dar și-au pierdut capacitatea de a produce anticorpi. Unele dintre celulele splinei producătoare de anticorpi și celulele mielomului fuzionează pentru a forma celule hibride. Aceste celule hibride sunt acum capabile să crească continuu în cultură în timp ce produc anticorpi.

Celulă de mielom cultivată:
(celule B canceroase)

Suspendarea celulelor de mielom

Celulele splinei

Celulele de mielom

Celulele hibride

9 Amestecul de celule este plasat într-un mediu selectiv care permite doar celulelor hibride să crească

9 Celulele hibride proliferează în clone numite hibridoame. Hibridoamele sunt analizate pentru producerea anticorpului dorit.

9 Hibridoamele selectate sunt apoi cultivate pentru a produce cantități mari de anticorpi monoclonali. Anticorpii izolați sunt utilizați pentru tratarea și diagnosticarea bolii.

Figura 18.3 O curbă a precipitațiilor. Curba se bazează pe raportul >)f antigen la anticorp. Cantitatea maximă de precipitat se formează în zona de echivalență, unde raportul este aproximativ echivalent.

£9 Cum diferă precipitația de aglutinare? celule purtătoare de antigen, epuizându-le aportul și blocând astfel progresia bolii.

„Utilizarea terapeutică a MAB a fost limitată, deoarece acești anticorpi au fost produși odată doar de celulele de șoarece (murine). Sistemul imunitar al pacienților a reacționat împotriva proteinelor străine de șoarece, ducând la erupții cutanate, umflături și chiar insuficiență renală ocazională, plus distrugerea Mabs.

Ca recunoaștere a acestei probleme, cercetătorii dezvoltă noi generații de MAb care sunt mai puțin susceptibile de a provoca efecte secundare din cauza „străinității" lor. În esență, cu cât anticorpul este mai uman, cu atât este mai probabil să aibă succes. Cercetătorii explorează mai multe abordări.

Anticorpii monoclonali himerici folosesc șoareci modificați genetic pentru a face un hibrid om-murin. (O himeră este un animal sau un țesut alcătuit din elemente derivate de la indivizi genetici diferiți, în acest caz un om și un șoarece. Termenul provine de la monstrul mitologic care avea cap de leu, corp de capră și coadă de șarpe.) Partea variabilă a moleculei de anticorp, inclusiv situsurile de legare a antigenului (vezi Figura 17.3a), este murină. Restul moleculei de anticorp, regiunea constantă, a fost derivată dintr-o sursă umană. „Acești Mab sunt aproximativ 66% oameni. Un exemplu este rituximabul.

Anticorpii umanizaţi sunt construiţi astfel încât porţiunea murină să fie limitată la situsurile de legare la antigen. Echilibrul regiunii variabile și toată regiunea constantă sunt derivate din surse umane. Astfel de Mab sunt aproximativ 90% oameni. Plăcintele pentru examen sunt alemtuzumab și trastuzumab.

Scopul final este de a dezvolta anticorpi complet umani. O abordare este modificarea genetică a șoarecilor pentru a conține gene de anticorpi umani. „Șoarecii ar produce anticorpi care sunt pe deplin umani; în unele cazuri, ar putea fi chiar posibil să se producă un anticorp care să se potrivească exact cu pacientul.

„Sursa anumitor Mabs poate fi recunoscută din ortografia literelor finale ale numelui: uman (u), șoarece (o), himeră (xi) sau umanizat (zu). De exemplu, un nume care se termină în -uniab arată că Mab este derivat dintr-o sumă umană. Alte terminații sunt -zumab (umanizat), -omab (șoarece) și -xiniab (himeră). — Ortografia poate indica, de asemenea, starea generală a bolii sau anumite tumori pe care le tratează Mab. „Ortografia biciromabului arată că acest Mab este derivat de la un șoarece (-omab) și este îndreptat către tratarea unei afecțiuni cardiovasculare (indicată prin literele cir).

eu

Caz clinic

Dr. Roscelli nu a purtat mască în niciun moment în care a examinat-o pe Esther și, în consecință, a contractat pertussis. Ar trebui să aibă o mască pentru a evita transmiterea infecțiilor respiratorii; de asemenea ar fi trebuit să accepte până la >iotic treetmen pentru simptomele sale. Dr. Roscelli ar fi putut transmite infecția colegilor săi din departamentul de urgență și, la rândul său, personalul infectat al spitalului ar fi putut „transmite pertussis pacienților vulnerabili”. Când investighează boala lui Esther, lucrătorii din domeniul sănătății descoperă că nici Esther, nici fratele ei nu au fost vaccinați. Soții Kim erau înspăimântați pentru că au auzit că vaccinările ar putea provoca efecte secundare grave și chiar moartea.

Au făcut o greșeală Kim?

514:

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Sângele unei vaci infectate ar avea o cantitate considerabilă de anticorpi împotriva agentului patogen infecțios din sângele său. Cum ar fi mai utilă o cantitate echivalentă de anticorpi monoclonali? ■

Reacții de precipitare

Reacțiile de precipitare implică reacția antigenului solubil cu anticorpi IgG sau IgM pentru a forma agregate moleculare mari, interconectate, numite rețele.

Reacțiile de precipitare au loc în două etape distincte. În primul rând, antigenele și anticorpii formează rapid mici complexe antigen-anticorp. Această interacțiune are loc în câteva secunde și este urmată de o reacție mai lentă, care poate dura câteva minute până la ore, în care complexele antigen-anticorp formează rețele care precipită din soluție. Reacțiile de precipitare apar în mod normal numai atunci când raportul dintre antigen și anticorp este optim. Figu : arată că nu se formează nici un precipitat vizibil atunci când oricare dintre componentele i ■

în exces. Raportul optim este produs atunci când soluții separate de antigen și anticorp sunt plasate unul lângă celălalt și lăsate să difuzeze împreună. Într-un test inel de precipitație (Figura 18.4), în zona în care a fost atins raportul optim (zona de echivalență) apare o linie tulbure de precipitații (inel).

Testele de imunodifuzie sunt reacții de precipitare efectuate într-un mediu de gel de agar, fie pe o placă Petri, fie pe o lamă de microscop. O linie de precipitat vizibil se dezvoltă între godeuri în punctul în care este atins raportul optim antigen-anticorp.

Alte teste folosesc electroforeza pentru a accelera mișcarea antigenului și a anticorpului într-un gel, uneori în mai puțin de o oră, cu această metodă. Tehnicile de imunodifuzie și electroforeză pot fi combinate într-o procedură numită imunoelectroforeză. Procedura este

folosită în cercetare pentru separarea proteinelor din serul uman și stă la baza anumitor teste de diagnostic. Este o parte esențială a testului Western blot utilizat în testarea SIDA (vezi Figura 10.12, pagina 288 și pagina 521).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce reacția unui test de precipitare devine vizibilă doar într-un interval îngust? 18-10

Reacții de aglutinare

În timp ce reacțiile de precipitare implică antigene solubile, reacțiile de aglutinare implică fie antigene sub formă de particule (particule, cum ar fi celulele care poartă molecule antigenice), fie antigene solubile care aderă la particule. Acești antigeni pot fi legați împreună de anticorpi pentru a forma agregate vizibile, o reacție numită aglutinare.

(Figura 18.5). Reacțiile de aglutinare sunt foarte sensibile, relativ ușor de citit (vezi Figura 10.10, pagina 286) și disponibile într-o mare varietate. Testele de aglutinare sunt clasificate fie directe, fie indirecte.

Teste de aglutinare directă

Testele de aglutinare directă detectează anticorpi împotriva antigenelor celulare relativ mari, cum ar fi cele de pe globule roșii, bacterii și ciuperci. La un moment dat, acestea erau efectuate într-o serie de eprubete, dar acum se fac de obicei în plăci de microtitrare din plastic, care au multe puțuri de mică adâncime care iau locul eprubetelor individuale. Cantitatea de antigen în particule din fiecare godeu este aceeași, dar cantitatea de ser care conține anticorpi este diluată, astfel încât fiecare godeu succesiv să aibă jumătate din anticorpii godeului precedent. Aceste teste sunt utilizate, de exemplu, pentru a testa bruceloza și pentru a separa izolatele de Salmonella în serovari, tipuri definite prin mijloace serologice.

În mod clar, cu cât începem cu mai mulți anticorpi, cu atât va fi nevoie de mai multe diluții pentru a scădea cantitatea până la punctul în care nu există suficient anticorp pentru ca antigenul să reacționeze. Aceasta este măsura titrului sau concentrația anticorpului seric (Figura 18.6). Pentru bolile infecțioase în general, cu cât titrul de anticorpi seric este mai mare, cu atât este mai mare imunitatea la boală. Cu toate acestea, titlul singur este de o utilizare limitată în diagnosticarea unei boli existente. Nu există nicio modalitate de a ști dacă anticorpii măsurați au fost generați ca răspuns la infecția imediată sau la o boală anterioară. În scopuri de diagnostic, o creștere a titrului este semnificativă; adică titrul este mai mare mai târziu în cursul bolii decât la începutul acesteia. De asemenea, dacă se poate demonstra că sângele persoanei nu avea anticorpi

Fiecare godeu din această placă de microtitrare conține, de la stânga la dreapta, doar jumătate din concentrația de ser care este conținută în godeul precedent. Fiecare godeu conține aceeași concentrație de antigene sub formă de particule, în acest caz globule roșii.

Într-o reacție pozitivă (aglutinată), sunt prezenți suficienți anticorpi în ser pentru a lega antigenele împreună. formând un strat de complexe antigen-anticorp pe fundul puțului.

Într-o reacție negativă (neaglutinată), nu sunt prezenți suficienți anticorpi pentru a provoca legarea antigenelor. Antigenele sub formă de particule se rostogolesc în jos pe părțile înclinate ale godeului, formând o granulă în partea de jos. În acest exemplu, titrul de anticorpi este 160 deoarece godeul cu o concentrație de 1:160 este concentrația cea mai diluată care produce o reacție pozitivă.

Figura 18.6 Măsurarea titrului de anticorpi cu testul de aglutinare directă.

1!1 Ce se înțelege prin termenul titru de anticorpi?

titru înainte de boală, dar are un titru semnificativ în timp ce boala progresează, această modificare, numită seroconversie, este de asemenea diagnostică. Această situație este frecvent întâlnită în cazul infecțiilor cu 11IV.

Unele teste de diagnostic identifică în mod specific anticorpii IgM. După cum sa discutat în capitolul 17, IgM de scurtă durată este mai probabil să reflecte un răspuns la o boală actuală.

Teste de aglutinare indirectă (pasivă).

Anticorpii împotriva antigenilor solubili pot fi detectați prin teste de aglutinare dacă antigenele sunt adsorbite pe particule precum

argilă bentonită sau, cel mai adesea, sfere minuscule de latex, fiecare aproximativ o zecime din diametrul unei bacterii. Astfel de teste, cunoscute sub numele de teste de aglutinare cu latex, sunt utilizate în mod obișnuit pentru detectarea rapidă a anticorpilor serici împotriva multor boli bacteriene și virale. În astfel de teste de aglutinare indirectă (pasivă), anticorpul reacţionează cu antigenul solubil care aderă la particule (Figura 18.). Particulele se aglutinează apoi unele cu altele, la fel ca particulele în testele de aglutinare directă. Același principiu poate fi aplicat invers prin utilizarea particulelor acoperite cu anticorpi pentru a detecta antigenele împotriva cărora sunt specifici. Abordarea lui

este deosebit de frecventă în testele pentru streptococi care provoacă dureri de gât. Un diagnostic poate fi finalizat în aproximativ 10 minute.

hemaglutinare

Când reacțiile de aglutinare implică aglomerarea celulelor roșii din sânge, reacția se numește hemaglutinare. Aceste reacții, care implică antigene de suprafață ale globulelor roșii și anticorpii lor complementari, sunt utilizate în mod obișnuit în determinarea grupului sanguin (vezi Tabelul 19.2, pagina 532) și în diagnosticul mononucleozei infecțioase.

Anumite viruși, cum ar fi cei care provoacă oreion, rujeolă și gripă, au capacitatea de a aglutina celulele roșii din sânge fără o reacție antigen-anticorp; acest proces se numește hemaglutinare virală (Figura 18.8). „Hemagglutinarea de tip Ibis poate fi inhibată de anticorpi care neutralizează virusul aglutinant. Testele de diagnosticare bazate pe astfel de reacții de neutralizare sunt discutate în secțiunea următoare.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce nu ar funcționa foarte bine un test de aglutinare directă cu viruși? 18-11

Ce test detectează antigenele solubile: aglutinarea sau precipitarea? 18-12

Anumite teste de diagnostic necesită celule roșii din sânge care se adună vizibil. Cum se numesc aceste teste? 18-13

Reacții de neutralizare

Neutralizarea este o reacție antigen-anticorp în care efectele nocive ale unei exotoxine bacteriene sau ale unui virus sunt blocate de anticorpi specifici. Aceste reacții au fost descrise pentru prima dată în 1890, când anchetatorii au observat că serul imun ar putea neutraliza substanțele toxice produse de agentul patogen al difteriei, Corynebacterium diphtheriae. O astfel de substanță neutralizantă, care se numește antitoxină, este un anticorp specific produs de o gazdă, deoarece răspunde la o exotoxină bacteriană sau la toxoidul ei corespunzător (toxina inactivată). „Antitoxina se combină cu exotoxina pentru a o neutraliza (Figura 18.9a). Antitoxinele produse la un animal pot fi injectate în oameni pentru a oferi imunitate pasivă împotriva unei toxine. Antitoxinele de la cai sunt utilizate în mod obișnuit pentru a preveni sau trata difteria și botulismul; antitoxina tetanica este de obicei de origine umană.

„Aceste utilizări terapeutice ale reacțiilor de neutralizare au condus la utilizarea lor ca teste de diagnostic. Virușii care își manifestă efectele citopatice (de distrugere a celulelor) în cultura celulară sau ouăle embrionate pot fi utilizați pentru a detecta prezența anticorpilor virali neutralizanți (vezi pagina 443). Dacă serul de testat conține anticorpi împotriva unui anumit virus, anticorpii vor împiedica virusul respectiv să infecteze celulele din cultura celulară sau ouăle și nu vor fi observate efecte citopatice. Astfel de teste, cunoscute sub numele de teste de neutralizare in vitro, pot fi astfel utilizate atât pentru a identifica un

virus, cât și pentru a determina titrul de anticorpi virali. Testele de neutralizare in vitro sunt relativ complexe de efectuat și devin din ce în ce mai puțin frecvente în laboratoarele clinice moderne.

Un test de neutralizare folosit mai ales pentru tiparea serologică a virusurilor este testul de inhibare a hemaglutinării virale. Anumite viruși, cum ar fi cei care provoacă gripa, oreion și rujeolă, au proteine de suprafață care vor provoca aglutinarea globulelor roșii. Acest test își găsește cea mai comună utilizare în subtiparea virusurilor gripale, deși este posibil ca mai multe laboratoare să fie familiarizate cu testele ELISA în acest scop. Dacă serul unei persoane conține anticorpi împotriva acestor viruși, acești anticorpi vor reacționa cu virușii și îi vor neutraliza (Figura 18.9b). De exemplu, dacă hemaglutinarea are loc într-un amestec de virus rujeolic și globule roșii, dar documentele nu apar atunci când serul pacientului este adăugat la amestec, acest rezultat indică faptul că serul conține anticorpi care s-au legat de virusul rujeolic și l-au neutralizat.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

În ce fel există o legătură între hemaglutinare și anumiți viruși? 18-14

Care dintre aceste teste este o reacție antigen-anticorp: precipitarea sau inhibarea hemaglutinării virale? 18-15

Reacții de complement-fixare

În capitolul 16 (paginile 466-470), am discutat despre un grup de proteine serice numite colectiv complement. În timpul majorității reacțiilor antigenanticorp, complementul se leagă de complexul antigen-anticorp și este epuizat sau fixat. Acest proces de fixare a complementului poate fi utilizat pentru a detecta cantități foarte mici de anticorpi. Anticorpii care nu produc o reacție vizibilă, cum ar fi precipitarea sau aglutinarea, pot fi demonstrați prin fixarea complementului în timpul reacției antigen-anticorp. Fixarea complementului a fost folosită cândva în diagnosticul sifilisului (testul Wassermann) și este încă folosită pentru a diagnostica anumite virusuri, fungi și

boli rickettsiale. „Testul de fixare a complementului necesită o atenție deosebită și controale bune, unul dintre motivele pentru care tendința este de a-l înlocui cu teste mai noi și mai simple. Testul se efectuează în două etape: fixarea complementului și indicatorul (Figura 18.1 G).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce i se dă numele complementului? 18-16

Tehnici fluorescente-anticorpi

Tehnicile cu anticorpi fluorescenți (FA) pot identifica microorganismele în probele clinice și pot detecta prezența unui anticorp specific în ser (Figura 18.11). Aceste tehnici combină coloranți fluorescenți, cum ar fi izotiocianatul de fluoresceină (HIC)

cu anticorpi pentru a-i face să fluoresce atunci când sunt expuși la lumină ultravioletă (vezi Figura 3.6, pagina 60). Aceste proceduri sunt rapide, sensibile și foarte specifice; testul FA pentru rabie poate fi efectuat în câteva ore și are o rată de precizie apropiată de 100%.

Testele cu anticorpi fluorescenți sunt de două tipuri, directe și indirecte. Testele directe FA sunt de obicei utilizate pentru a identifica un microorganism într-o probă clinică (Figura 18.11a). În timpul acestei proceduri, specimenul care conține antigenul de identificat este fixat pe o lamă. Se adaugă apoi anticorpi marcați cu fluoresceină, iar lama este incubată pentru scurt timp. Apoi, lama este spălată pentru a îndepărta orice anticorp care nu este legat de antigen și apoi este examinată la microscopul cu fluorescență pentru fluorescență galben-verde. Anticorpul rezidual va fi vizibil chiar dacă antigenul, cum ar fi un virus, are dimensiuni submicroscopice.

Testele indirecte FA sunt utilizate pentru a detecta prezența unui anticorp specific în ser după expunerea la un microorganism (Figura 18.11b). Ele sunt adesea mai sensibile decât testele directe. În timpul acestei proceduri, un antigen cunoscut este fixat pe o lamă. Se adaugă apoi serul de testat și, dacă este prezent un anticorp specific acelui microbi, acesta reacționează cu antigenul pentru a forma un complex legat. Pentru a face vizibil complexul antigen-anticorp, se adaugă globulină serică imună anti-umană marcată cu fluoresceină (anti-HISG), un anticorp care reacționează în mod specific cu orice anticorp uman. Anti-HISG va fi prezent numai dacă anticorpul specific a reacționat cu antigenul său și, prin urmare, este prezent și el. După ce lama a fost incubată și spălată (pentru a îndepărta anticorpul nelegat), este examinată la microscop cu fluorescență. Dacă antigenul cunoscut fixat pe lamă pare fluorescent, este prezent anticorpul specific antigenului de testat.

O adaptare deosebit de interesantă a anticorpilor fluorescenți este sortarea celulelor activate prin fluorescență (FACS). În (Cap. 17, am aflat că celulele T poartă molecule specifice antigenic, cum ar fi CD4 și CD8 pe suprafața lor, și acestea sunt caracteristice anumitor grupuri de celule T. „Depleția celulelor T CD4+ este folosită pentru a urmări progresia SIDA; populațiile lor pot fi determinate cu un FACS.

„Ihe FACS este o modificare a citometrului de flux, în care o suspensie de celule părăsește o duză sub formă de picături care nu conțin mai mult de o celulă fiecare (vezi pagina 287). Un fascicul laser lovește fiecare picătură care conține celulă și este apoi primit de un detector care determină anumite caracteristici, cum ar fi dimensiunea (Figura 18.12). Dacă celulele poartă markeri FA pentru a le identifica ca celule T Cl)4+ sau CD8+, detectorul poate măsura această fluorescență. Pe măsură ce fasciculul laser detectează o celulă de o dimensiune sau fluorescență preselectată, i se poate transmite o sarcină electrică, fie pozitivă, fie negativă. Pe măsură ce picătura încărcată cade între plăci încărcate electric, este atrasă de un tub receptor sau altul, separând efectiv celulele de diferite tipuri. Milioane de celule pot fi separate într-o oră cu acest proces, toate în condiții sterile, ceea ce le permite să fie folosite în lucrări experimentale.

O aplicație interesantă a citometrului de flux este sortarea spermatozoizilor pentru a separa spermatozoizii masculini (purtători Y) și feminini (purtători X). Spermatozoizii feminini (însemnând că va avea ca rezultat un embrion feminin atunci când fecundează ovulul) conține mai mult ADN, cu 2,8% mai mult la om, cu 4% la animale. Când spermatozoizii sunt colorați cu un colorant fluorescent specific pentru ADN, spermatozoizii feminini strălucește mai puternic atunci când sunt iluminați de raza laser, deoarece are mai mult ADN și, prin urmare, poate fi separat. Tehnica a fost dezvoltată în scopuri agricole. Cu toate acestea, a primit aprobare medicală pentru utilizare în cuplurile umane care poartă gene pentru boli moștenite care afectează doar băieții.

Caz clinic

Datele arată că aproximativ jumătate dintre bebelușii cu tuse convulsivă se îmbolnăvesc de la părinți, iar încă 25% până la 35% se infectează de la un alt membru al gospodăriei. Nici Mi. nu doamna Kim a fost bolnavă, dar gâtul lui Mark este cultivat pentru B. pertussis, care revine pozitiv. Așa cum este adesea cazul copiilor mai mari și adulților, simptomele lui Mark sunt mai blânde decât ale surorii sale; sugarii cu tuse convulsivă se pot îmbolnăvi grav și pot muri.

De ce este atât de importantă vaccinarea împotriva pertussis?

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce test este utilizat pentru a detecta anticorpi împotriva unui agent patogen: testul direct sau indirect cu anticorpi fluorescenți? 18-17

Imunosorbent legat de enzime

Test (ELISA)

Testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) este cel mai utilizat pe scară largă dintr-un grup de teste cunoscut sub numele de imunotest enzimatic.

Ser fără anticorpi

(b) Test negativ. Nu are loc nicio reacție antigen-anticorp Complementul rămâne, iar globulele roșii sunt lizate în stadiul indicator, deci testul este negativ

Figura 18.10 Testul de fixare a complementului. Acest test este utilizat pentru a indica prezența anticorpilor la un antigen cunoscut. Complementul se va combina (se va fixa) cu un anticorp care reacționează cu un antigen. Dacă tot complementul este fixat în stadiul de fixare a complementului, atunci nu va rămâne niciunul pentru a provoca hemoliza globulelor roșii în stadiul indicator.

De ce liza globulelor roșii indică o boală specifică?

Grupa A Etichetat cu colorant fluorescent

streptococi din anticorpi la grupa A

streptococii gâtului pacientului

(a) Reacții la un test pozitiv cu anticorpi fluorescenți direct

T. pallidum din Anticorpi specifici

stoc de laborator în serul pacientului

Anticorpii care se leagă de T. pallidum

Globulină serică imună anti-umană marcată cu colorant fluorescent (va reacționa cu orice imunoglobulină)

Spirochete fluorescente (vezi Figura 3.6b)

(b) Reacții la un test de anticorpi fluorescenți indirect pozitiv

Figura 18.11 Tehnici cu anticorpi fluorescenți (FA), (a) Un test direct FA pentru identificarea streptococilor de grup A, (b) Într-un test FA indirect, cum ar fi cel utilizat în diagnosticul sifilisului, colorantul fluorescent este atașat la globulină serică imună anti-umană, care reacționează cu orice imunoglobulina umană (cum ar fi anticorpul trepedim care a reacționat anterior) antigenul. Reacția este privită printr-un microscop cu fluorescență, iar antigenul cu care anticorpul marcat cu colorant a reacționat fluorescează (luminează) în iluminarea ultravioletă.

Diferențiază un test FA direct de unul indirect.

(EIA). „Iată două metode de bază. „ELISA direct detectează antigenele, iar ELISA indirect detectează anticorpi. În ambele proceduri este utilizată o placă de microtitrare cu numeroase godeuri de mică adâncime (vezi Figura 10.1 la, pagina 287). Există variații ale testului; de exemplu, reactivii pot fi legați de particule minuscule de latex mai degrabă decât de suprafețele plăcilor de microtitrare. Procedurile ELISA sunt populare în primul rând pentru că necesită puține abilități de interpretare pentru a citi; rezultatele tind să fie clar pozitive sau clar negative.

Multe teste ELISA sunt disponibile pentru utilizare clinică sub formă de truse preparate comercial. Procedurile sunt adesea foarte automatizate, rezultatele fiind citite de un scaner și tipărite de computer (vezi Figura 10.11, pagina 287). Unele teste bazate pe acest principiu sunt, de asemenea, disponibile pentru utilizare de către public; un exemplu este un test de sarcină la domiciliu disponibil în mod obișnuit (Figura 18.13).

ELISA directă

Metoda ELISA directă este prezentată în Figura 18.14a (pagina 523). O utilizare comună a testului ELISA direct este detectarea prezenței medicamentelor în urină. Pentru aceste teste, anticorpii specifici medicamentului sunt adsorbiți în godeul de pe placa de microtitrare. (Disponibilitatea anticorpilor monoclonali a fost esențială pentru utilizarea pe scară largă a testului ELISA.) Când proba de urină a pacientului este adăugată în godeu, orice medicament pe care îl conține se va lega de anticorp și este captat. „Eu bine este clătit pentru a elimina orice drog nelegat. Pentru a face un test vizibil, acum sunt adăugați mai mulți anticorpi specifici medicamentului (acești anticorpi au atașată o enzimă la ei - prin urmare, termenul legat de enzimă) și vor reacționa cu medicamentul deja capturat, formând un „sandwich de anticorp/anticorp legat de enzimă medicament”. cu substratul său.

ELISA indirectă

Textul ELISA indirect, ilustrat în Figura 18.14b, detectează anticorpi în proba unui pacient, mai degrabă decât un antigen, cum ar fi un medicament. Testele ELISA indirecte sunt utilizate, de exemplu, pentru a verifica sângele pentru anticorpi împotriva HIV (vezi pagina 550). În acest scop, godeul de microtitrare conține un antigen, cum ar fi virusul inactivat care provoacă boala pe care testul este conceput pentru a o diagnostica. O probă din sângele pacientului este adăugată în puț; dacă conține anticorpi împotriva virusului, aceștia vor reacționa cu virusul. Se clătește bine pentru a elimina anticorpii nelegați. Dacă anticorpii din sânge și virusul din puț s-au atașat unul de celălalt, vor rămâne în puț - un test pozitiv. Pentru a face vizibil un test pozitiv, se adaugă niște anti-HISG (o imunoglobulină care se va atașa de orice anticorp, inclusiv de cel din serul pacientului care s-a atașat la virusul din godeu; vezi pagina 518). „Anti-HISG este legat de o enzimă. Un test pozitiv constă într-un „sandwich” sau un virus/anticorp/anti HISG legat de enzime. În acest moment, se adaugă substratul pentru enzimă, iar un test pozitiv este detectat de schimbarea culorii cauzată de enzima legată de anti-HISG.

Western Blotting (Imunoblotting)

Western blot, adesea numit simplu imunoblotting, poate fi folosit pentru a identifica o anumită proteină dintr-un amestec. Când această proteină specifică este un anticorp, tehnica este valoroasă în diagnosticarea bolii. Componentele amestecului sunt separate prin electroforeză într-un gel și apoi transferate pe o foaie de legare a proteinei (blotter), „acolo proteina/antigenul este inundat cu un anticorp legat de enzime. Locația antigenului și a reactantului anticorp legat de enzimă poate fi vizualizată, de obicei cu o etichetă care reacționează la culoare similară unei reacții de testare ELISA (vezi Figura 18.14). „Cea mai frecventă aplicare este într-un test de confirmare a infecției cu HIV (vezi pagina 550). Figura 10.12 de la pagina 288 ilustrează procedura.*

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce test este utilizat pentru a detecta anticorpi împotriva unui agent patogen:

testul ELISA direct sau indirect? 18-18

Cum sunt detectați anticorpii în Western blot? 1819

Viitorul imunologiei diagnostice și terapeutice

„Introducerea anticorpilor monoclonali a revoluționat imunologia diagnosticului, punând la dispoziție cantități mari și economice de anticorpi specifici. Acest lucru a condus la multe teste de diagnostic mai noi, care sunt mai sensibile, specifice, rapide și mai simplu de utilizat. De exemplu, testele pentru a diagnostica infecțiile cu chlamydia cu transmitere sexuală și anumite boli parazitare intestinale cauzate de protozoare intră în uz comun. — Aceste teste au avut anterior

Numirea Western blot este un pic de capriciu științific. Procedura de Southern blotting utilizată pentru detectarea fragmentelor de ADN (pagina 290), care a fost numită după inventatorul Ed Southern, a condus la o procedură similară pentru detectarea fragmentelor de ARNm care a fost numită Northern blot. Acest „sistem direcțional" a fost continuat când a fost dezvoltată o nouă procedură de blotting pentru identificarea proteinelor - hencc, Western blotting.

Raza laser lovește fiecare picătură

*

Detector de lumină împrăștiată

Q Detectorul de fluorescență identifică celulele fluorescente prin lumina fluorescentă emisă de celulă.

Figura 18.12 Sortatorul de celule activate prin fluorescență (FACS). Această tehnică poate fi utilizată pentru a separa diferite clase de celule T. Un anticorp marcat cu fluorescență reacționează cu, de exemplu, molecula CD4 de pe o celulă T.

£9 Furnizați o aplicație a FACS pentru a urmări progresul infecției cu HIV.

au necesitat culturi relativ dificile sau metode microscopice pentru diagnostic. În același timp, utilizarea multor dintre testele serologice clasice, cum ar fi testele de fixare a complementului, este în scădere. Cele mai multe teste mai noi vor necesita mai puțină judecată umană pentru a le citi și necesită mai puțin personal calificat.

„Utilizarea anumitor teste nonimunologice, cum ar fi sondele PCR și ADN, care au fost discutate în capitolul 10 (pagina 290), este în creștere. Unele dintre aceste teste vor deveni automatizate la a

Nu este însărcinată

Ferestre de control

Test

ferestre

Gravidă

Q Anticorp monoclonal liber specific pentru hCG, un hormon produs în timpul sarcinii.

Capturați anticorpul monoclonal legat de substrat.

Sandwich format prin combinarea anticorpului de captare și a anticorpului liber atunci când hCG este prezentă, creând o schimbare de culoare.

Figura 18.13 Utilizarea anticorpilor monoclonali într-un test de sarcină la domiciliu. Testele la domiciliu pentru gravide detectează hormonul numit gonadotropină corionică umană (hCG), care este excretat numai în urina unei femei gravide.

Care este antigenul în testul de sarcină la domiciliu?

grad semnificativ. De exemplu, un cip ADN (vezi Figura 10.17, pagina 292) care conține peste 50.000 de sonde ADN sau informații genetice așteptate în posibilii agenți patogeni poate fi expus la o probă de testare. „Cipul lui este scanat și datele sale sunt analizate automat. Testele PCR devin, de asemenea, extrem de automatizate.

Cele mai multe dintre testele de diagnostic descrise în acest capitol sunt cele utilizate în lumea dezvoltată, unde bugetele laboratoarelor sunt generoase în comparație cu fondurile disponibile în mare parte din lume. În multe țări, banii disponibili pentru toate cheltuielile medicale, atât pentru diagnostic, cât și pentru tratament, sunt tragic de mici.

„Bolile pe care le vizează majoritatea acestor metode de diagnosticare sunt, de asemenea, cele care sunt mai probabil să fie găsite în țările dezvoltate. În multe părți ale lumii, în special în Africa tropicală și Asia tropicală, există o nevoie urgentă de teste de diagnostic pentru boli endemice în acele zone, cum ar fi malaria, leishmanioza, SIDA, boala Chagas și tuberculoza, aceste teste vor trebui să fie ieftine și suficient de simple pentru a fi efectuate de personal cu pregătire minimă.

Testele descrise în acest capitol sunt cel mai adesea utilizate pentru a detecta boala existentă. În viitor, testele de diagnosticare vor fi, probabil, îndreptate și spre prevenirea bolilor. În Statele Unite, vedem în mod regulat rapoarte de focare de boli transmise prin alimente. Produsele proaspete nu poartă mărcile de identificare care facilitează urmărirea produselor alimentare ambalate. Prin urmare, metodele de eșantionare care ar permite identificarea completă (inclusiv serovariante patogene specifice) în câteva ore sau chiar minute, ar economisi timp prețios în urmărirea focarelor de boli infecțioase purtate de fructe și legume, cum ar fi focarul de salmonella din vara lui 2008. Economiile sale de timp s-ar traduce în economii imense pentru cultivatori și comercianți cu amănuntul. De asemenea, ar duce la mai puține boli umane și, poate, ar salva vieți.

Nu toate subiectele discutate în acest capitol sunt în mod necesar îndreptate către detectarea și prevenirea bolilor. După cum s-a menționat la pagina 512, Mabs au aplicații și în terapia bolilor, ele sunt deja utilizate pentru a trata anumite tipuri de cancer, cum ar fi

cancerul de sân și limfomul non-Hodgkin, precum și bolile inflamatorii cum ar fi artrita reumatoidă. În prezent, Mabs sunt testate pentru multe boli; acestea includ astmul, sepsisul, boala coronariană și mai multe infecții virale. Ele sunt, de asemenea, studiate ca o modalitate de a trata scleroza multiplă, o boală neurologică cauzată de imun.

Caz clinic rezolvat

Dintre bolile pentru care vaccinarea universală a copilăriei este recomandată în Statele Unite, doar pertussis a crescut ca incidență în ultimii 20 de ani. Adulții și adolescenții ar putea fi un rezervor comunitar pentru B. pertussis, deoarece imunitatea de la vaccinarea copilăriei scade începând cu 5 până la 15 ani după ultima doză de vaccin antipertussis.

Conștientizarea publicului cu privire la importanța vaccinărilor copiilor a scăzut, de asemenea; în consecință, mulți copii nu sunt pe deplin imunizați. CDC recomandă acum ca adulții să fie revaccinati cu un vaccin combinat care previne tetanosul, difteria și pertussis.

522

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cum a revoluționat dezvoltarea anticorpilor monoclonali imunologia diagnosticului? ?8-20

Q Anticorpul este adsorbit bine.

ft Antigenul este adsorbit în bine.

Se adaugă proba de pacient: antigenul complementar se leagă de anticorp.

Anticorpul legat de enzime specific pentru antigenul de testat este adăugat și se leagă de antigen, formând un sandwich

i

Q se adaugă anti-HISG legat de enzime (vezi pagina 518) și se leagă de anticorpul legat

Se adaugă substratul enzimei ( ), iar reacția produce un produs care provoacă o schimbare vizibilă a culorii «).

Se adaugă substratul enzimei Q (.), iar reacția produce un produs care provoacă o schimbare vizibilă a culorii (•).

(a) Un ELISA direct pozitiv pentru detectarea antigenelor

(b) Un ELISA indirect pozitiv pentru detectarea anticorpilor

Figura 18.14 Metoda ELISA. Componentele sunt de obicei conținute în godeuri mici ale unei plăci de microtitrare. Pentru o ilustrare a unui tehnician care efectuează un test ELISA pe o astfel de placă de microtitrare și utilizarea unui computer pentru a citi rezultatele, consultați Figura 10.11 la pagina 287.

| Diferențiază un test ELISA direct de unul indirect.

Schița de studiu

** **TM**

Stăpânirea MICROBIOLOGIEI

Testați-vă înțelegerea cu chestionare, examinare a microbilor și un post-test de capitol la www.masteringmicrobiology.com.

Vaccinuri (pp. sos-sii)

Edward Jenner a dezvoltat practica modernă de vaccinare când a inoculat oamenii cu virusul variolei bovine pentru a-i proteja împotriva variolei.

Principiile și efectele vaccinării (p. 505-507)

Imunitatea de turmă apare atunci când majoritatea populației este imună la o boală.

Tipuri de vaccinuri și caracteristicile lor (pp. 507-509)

Vaccinurile atenuate constau din microorganisme atenuate (slăbite); vaccinurile cu virus atenuat asigură în general imunitate pe tot parcursul vieții.

Vaccinurile inactivate constau din bacterii sau viruși uciși.

Vaccinurile subunităților constau din fragmente antigenice ale unui microorganism; acestea includ vaccinuri recombinate și toxoizi.

Vaccinurile conjugate combină antigenul dorit cu o proteină care stimulează răspunsul imun.

Vaccinurile cu acid nucleic (ADN) determină primitorul să producă proteina antigenică.

Dezvoltarea de noi vaccinuri (pp. 509-511)

Virusurile pentru vaccinuri pot fi cultivate în animale, culturi celulare sau embrioni de pui.

Vaccinurile recombinate și vaccinurile cu acid nucleic nu trebuie să fie cultivate în celule sau animale.

Plantele modificate genetic pot oferi într-o zi vaccinuri comestibile.

Adjuvanți (pag. 511)

Adjuvanții îmbunătățesc eficacitatea unor antigene.

Siguranța vaccinurilor (pag. 511)

Vaccinurile sunt cele mai sigure și mai eficiente mijloace de control al bolilor infecțioase.

Imunologie diagnostică (p. 511-523)

Teste de diagnosticare imunologice (pag. 512)

Multe teste bazate pe interacțiunile dintre anticorpi și antigene au fost dezvoltate pentru a determina prezența anticorpilor sau antigenilor la un pacient.

Sensibilitatea unui test de diagnostic este determinată de procentul de probe pozitive pe care le detectează corect; iar specificitatea sa este determinată de procentul de rezultate fals pozitive pe care îl oferă.

Anticorpi monoclonali (pag. 512-514)

3.1 libridoamele sunt produse în laborator prin fuzionarea unei celule canceroase cu o celulă plasmatică care secretă anticorpi.

O cultură de celule hibridom produce cantități mari de anticorpi ai celulei plasmatice, numiți anticorpi monoclonali.

Anticorpii monoclonali sunt utilizați în testele de identificare serologică, pentru a preveni respingerea țesuturilor și pentru a produce imunotoxine pentru tratarea cancerului.

Reacții de precipitare (pp. 514-515)

Interacțiunea antigenelor solubile cu anticorpii IgG sau IgM duce la reacții de precipitare.

Reacțiile de precipitare depind de formarea rețelelor și apar cel mai bine atunci când antigenul și anticorpul sunt prezenți în proporții optime. Excesele oricărei componente scad formarea rețelei și precipitațiile ulterioare.

Procedurile de imunodifuzie sunt reacții de precipitare efectuate într-un mediu de gel de agar.

Imunoelectroforeza combină electroforeza cu imunodifuzia pentru analiza proteinelor serice.

Reacții de aglutinare (p. 515-517)

Interacțiunea antigenelor sub formă de particule (celule care poartă antigene) cu anticorpii duce la reacții de aglutinare.

Bolile pot fi diagnosticate prin combinarea serului pacientului cu un antigen cunoscut.

Bolile pot fi diagnosticate printr-un titru în creștere sau seroconversie (de la lipsa anticorpilor la prezența anticorpilor).

Reacțiile de aglutinare directă pot fi utilizate pentru a determina titrul de anticorpi.

Anticorpii provoacă aglutinarea vizibilă a antigenelor solubile fixate pe sferele de latex în testele de aglutinare indirectă sau pasivă.

Reacțiile de hemaglutinare implică reacții de aglutinare folosind celule roșii din sânge. Reacțiile de hemaglutinare sunt utilizate în gruparea sângelui, diagnosticarea anumitor boli și identificarea virusurilor.

Reacții de neutralizare (pag. 517)

În reacțiile de neutralizare, efectele nocive ale unei exotoxine bacteriene sau ale unui virus sunt eliminate printr-un anticorp specific.

O antitoxină este un anticorp produs ca răspuns la o exotoxină bacteriană sau un toxoid care neutralizează exotoxina.

Într-un test de neutralizare a virusului, prezența anticorpilor împotriva unui virus poate fi detectată prin capacitatea anticorpilor de a preveni efectele citopatice ale virusurilor în culturile celulare.

Anticorpii împotriva anumitor virusuri pot fi detectați prin capacitatea lor de a interfera cu hemaglutinarea virală în testele de inhibare a hemaglutinării virale.

Reacții de fixare a complementului (pag. 517-518)

Reacțiile de fixare a complementului sunt teste serologice bazate pe epuizarea unei cantități fixe de complement în prezența unei reacții antigen-anticorp.

Tehnici fluorescente-anticorpi (pag. 518-519)

Tehnicile cu anticorpi fluorescenți folosesc anticorpi marcați cu coloranți fluorescenți.

Testele directe cu anticorpi fluorescenți sunt utilizate pentru a identifica microorganisme specifice.

Testele indirecte cu anticorpi fluorescenți sunt utilizate pentru a demonstra prezența anticorpului în ser.

Un sortator de celule activat prin fluorescență poate fi utilizat pentru a detecta și număra celulele marcate cu anticorpi fluorescenți.

Imunosorbent legat de enzime

Test (ELISA) (pag. 519-521)

Tehnicile ELISA folosesc anticorpi legați de o enzimă.

Reacțiile antigen-anticorp sunt detectate prin activitatea enzimatică. Dacă enzima indicator este prezentă în godeul de testare, a avut loc o reacție antigen - anticorp.

ELISA directă este utilizată pentru a detecta antigene împotriva unui anticorp specific legat într-un godeu de testare.

ELISA indirectă este utilizată pentru a detecta anticorpi împotriva unui antigen legat într-un godeu de testare

Western Blotting (Imunoblotting) (pag. 521)

Anticorpii serici separați prin electroforeză sunt identificați cu un anticorp legat de enzime.

Viitorul diagnosticului și terapeutic

Imunologie (p. 521-522)

3d. Utilizarea anticorpilor monoclonali va continua să facă posibile noi teste de diagnostic.

Întrebări de studiu

Răspunsurile la întrebările de revizuire și alegere multiplă pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

6.

Recenzie

Etichetați componentele testelor El ISA directe și indirecte în situațiile prezentate mai jos. Care test este direct? Care test oferă dovada definitivă a bolii?

DESENAȚI-O

Clasificați următoarele vaccinuri după tip. Care ar putea cauza boala pe care ar trebui să o prevină?

virusul rujeolic atenuat

moartă Rickettsia prowazekii

Toxoid Vibrio caolerae

antigenul hepatitei B produs în celulele de drojdie

polizaharide purificate din Streptococcus pyogenes

Polizaharidă Haemophilus influenzae legată de toxoidul difteric

o plasmidă care conține gene pentru proteina z\ gripei

Definiți următorii termeni și dați un exemplu despre modul în care fiecare reacție este utilizată pentru diagnostic:

hemaglutinare virală

inhibarea hemaglutinarii

aglutinare pasivă

(a) Secreții respiratorii pentru a detecta virusul sincițial respirator

3.

Etichetați componentele testelor directe și indirecte FA în următoarele situații. Care test este direct? Care test oferă dovada definitivă a bolii?

DESENAȚI-O

(a) Rabia poate fi diagnosticată post-mortem prin amestecarea anticorpilor marcați cu fluorescentă cu țesutul cerebral.

(b) Sifilisul poate fi diagnosticat prin adăugarea serului pacientului pe o lamă fixată cu Treponema pallidum. Se adaugă globulină serică imună antiumană marcată cu un colorant fluorescent.

(b) Sânge pentru a detecta anticorpii virusului imunodeficienței umane

Cum diferă antigenul dintr-o reacție de aglutinare de cel dintr-o reacție de precipitare?

Potriviți următoarele teste serologice din coloana A cu descrierile din coloana B.

Coloana A

Coloana 8

Cum se produc anticorpii monoclonali? Care este avantajul lor față de serul de cal?

Explicați efectele excesului de antigen și anticorpi asupra reacției de precipitare. Prin ce este diferit testul inelului de precipitină de un test de imunodifuzie?

o. Precipitații b. Western blot c Aglutinare d. Fixarea complementului

e Neutralizare f. ELISA

Apare cu antigene sub formă de particule

Utilizează o enzimă pentru indicator

Utilizează globule roșii pentru indicator

Folosește globulină serică imună antiumană

Apare cu un antigen liber solubil

Folosit pentru a determina prezența antitoxinei

9. Potriviți fiecare dintre următoarele teste din coloana A cu reacția sa pozitivă din coloana B.

Coloana A

o. Aglutinarea . b. Fixarea complementului

Test utilizat pentru a detecta prezența anticorpilor în serul unui pacient.

10 Într-un test de aglutinare, opt diluții în serie pentru a determina

S-a stabilit titrul de anticorpi: Tubul 1 conținea o diluție 1:2; tubul 2, un 1:4 și așa mai departe. Dacă tubul 5 este ultimul tub care prezintă aglutinare, care este titrul de anticorpi?

a,5 b. 1:5 c. 32 d. 1:32

Gândire critică

1. Ce probleme sunt asociate cu utilizarea vaccinurilor vii atenuate?

Multe dintre testele serologice necesită o aprovizionare cu agenți patogeni anb c agZÎ De exemplu, pentru a testa Salmonella, anticorpii antiSalmonella sunt amestecați cu bacteria necunoscută. Cum se obțin acești anticorpi?

Un test pentru anticorpi împotriva Treponema pallidum folosește

* antigenul cardiolipin si serul pacientului (suspectat de a avea anticorpi). De ce reacționează anticorpii cu cardiolipina? Care este boala?

Aplicații clinice

1 Care dintre următoarele este dovada unei stări de boală? De ce altă situație confirmă o stare de boală? Care este boala?

Mvcobacterium tuberculosis este izolat de la un pacient

La un pacient se găsesc anticorpi împotriva M. tuberculosis.

•împotriva acestei toxine? Ce tip de reacție imunologică este vs. Care este boala? . , ■ u„

Următoarele date au fost obținute de la FA la patru persoane. Ce concluzii poți trage? Care este boala?

Titrul de anticorpi

Ziua 1 Ziua 7 Ziua U £ay2

1024

0

256

512.

Maria s-a hotărât împotriva vaccinului relativ nou împotriva varicelei și a folosit metoda părinților ei: vrea să-și facă copiii.

Ce drepturi au indivizii? Ar trebui să fie vaccinarea

XrlpoSlități au indivizii (de exemplu, părinții) pentru sănătatea societății?

Vaccinurile sunt administrate persoanelor sănătoase, deci ce riscuri sunt acceptabile?

N

În mod normal, celulele sistemului imunitar ar trebui să elimine agenții nocivi, cum ar fi cele două limfocite prezentate atacând o celulă canceroasă din fotografie. Cu toate acestea, în acest capitol, vom vedea că nu toate răspunsurile sistemului imunitar produc un rezultat dezirabil. Un exemplu familiar este febra fânului, care rezultă din expunerea repetată la polenul plantelor. Cei mai mulți dintre noi știm, de asemenea, că o transfuzie de sânge va fi respinsă dacă sângele donatorului și sângele primitorului nu sunt compatibile și că respingerea este, de asemenea, o problemă potențială a organelor transplantate. Țesutul propriu poate fi atacat în mod eronat de sistemul imunitar, provocând boli pe care le clasificăm drept autoimune. Anumite antigene, numite superantigene, activează fără discernământ mulți receptori ai celulelor T simultan (vezi furtuna de citokine în (capitolul 17, pagina 497), ducând la deteriorarea țesutului (vezi și capitolul 15, pagina 439).

Unii oameni se nasc cu un sistem imunitar defect (vezi Cazul clinic din acest capitol), iar în noi toți eficiența sistemului nostru imunitar scade odată cu vârsta. Sistemul nostru imunitar poate fi deliberat paralizat (imunosuprimat) pentru a preveni respingerea organelor transplantate. De asemenea, boala poate afecta sistemul imunitar, în special infecția cu HIV, un virus care atacă în mod specific sistemul imunitar.

Hipersensibilitate

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

19-1 Definiți hipersensibilitatea.

19-2 Descrieți mecanismul anafilaxiei.

19-3 Comparați și contrastați sistemic: și anafilaxia localizată.

19-4 Explicați cum funcționează testele cutanate pentru alergii.

19-5 Definiți desensibilizarea și anticorpul de blocare.

19-6 Descrieți mecanismul reacțiilor citotoxice și modul în care medicamentele le pot induce.

19-7 Descrieți baza sistemelor grupelor sanguine ABO și Rh.

19-8 Explicați relațiile dintre grupele de sânge, sânge, transfuzii și boala hemolitică a nou-născutului.

19-9 Descrieți mecanismul reacțiilor complexe imune.

19-10 Descrieți mecanismul reacțiilor mediate celular întârziate și menționați două exemple.

Termenul de hipersensibilitate se referă la un răspuns antigenic dincolo de ceea ce este considerat normal; termenul alergie este mai familiar și este în esență sinonim. Răspunsurile de hipersensibilitate apar la indivizii care au fost sensibilizați prin expunerea anterioară la un antigen, care în acest context este uneori numit alergen. Când o persoană care a fost sensibilizată anterior este expusă din nou la acel antigen, sistemul său imunitar reacționează la acesta într-un mod dăunător. Cele patru tipuri principale de reacții de hipersensibilitate, rezumate în tabelul 19.1, sunt reacțiile anafilactice, citotoxice, complexe imune și reacții mediate celular (sau de tip întârziat).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Toate răspunsurile imune sunt benefice? 19-1

Reacții de tip I (anafilactice).

Reacțiile de tip I sau anafilactice apar adesea în decurs de 2 până la 30 de minute după ce o persoană sensibilizată la un antigen este reexpusă la acel antigen. Anafilaxia înseamnă „opusul de protejat”, de la prefixul ana-, care înseamnă împotriva, și filaxia greacă, care înseamnă protecție. Anafilaxia este un termen inclusiv pentru reacțiile cauzate atunci când anumiți antigeni se combină cu anticorpii IgE. Răspunsurile anafilactice pot fi reacții sistemice, care produc șoc și dificultăți de respirație și sunt uneori fatale, sau reacții localizate, care includ afecțiuni alergice comune, cum ar fi febra fânului, astmul și urticaria (zone ale pielii ușor ridicate, adesea mâncărime și înroșite).

Anticorpii IgE produși ca răspuns la un antigen, cum ar fi veninul de insecte sau polenul plantelor, se leagă de suprafețele celulelor sub formă de mastocite și bazofile. Aceste două tipuri de celule sunt similare în

Caz clinic: cine esti tu?

Malik, un copil de 10 zile, tocmai a fost adus acasă de la unitatea de terapie intensivă neonatală (NICU) după o intervenție chirurgicală pe inimă pentru a repara un defect cardiac. Când mama lui îi schimbă scutecul, ea observă o erupție pe fese. Presupunând că erupția de scutec, mama lui Malik tratează zona cu unguent pentru scutece și nu se gândește la nimic altceva. Pe măsură ce ziua trece, erupția se extinde pe fața lui Malik, dându-i aspectul că a fost pălmuit. Până la momentul în care părinții lui Malik îl duc la departamentul de urgență, erupția este roșie ca homar și s-a răspândit pe tot corpul lui.

Ce cauzează erupția lui Malik? Citiți mai departe pentru a afla.

528

morfologie şi în contribuţia lor la reacţiile alergice. Mastocitele sunt predominante în special în mucoasa și țesutul conjunctiv al pielii și tractului respirator și în vasele de sânge din jur. „Numele provine din cuvântul german mastzellen, adică bine hrănit; sunt ambalate cu granule despre care la un moment dat s-a crezut în mod eronat că au fost ingerate (Figura 19.1a). Bazofilele recrutate la locul unei infecții circulă în fluxul sanguin, unde

constituie mai puțin de 1% din leucocite. Ambele tipuri de celule sunt prelucrate cu granule care conțin o varietate de substanțe chimice numite mediatori.

Mastocitele și bazofilele pot avea până la 500.000 de locuri pentru atașarea IgE. Regiunea Fc (tulpina) a unui anticorp IgE (vezi Figura 17.3, pagina 482) se poate atașa la unul dintre aceste situsuri specifice receptorului pe o astfel de celulă, lăsând libere două situsuri de legare a antigenului. Desigur, monomerii IgE atașați nu vor fi toți specifici pentru același antigen. Dar atunci când un antigen, cum ar fi polenul de plante, întâlnește doi anticorpi adiacenți de aceeași specificitate adecvată, se poate lega la un site de legare a antigenului pe fiecare anticorp, creând o punte între ei. Această punte declanșează mastocitul sau bazofilul să sufere degranulare, care eliberează granulele din interiorul acestor celule și, de asemenea, mediatorii pe care îi conțin (Figura 19.1b).

Acești mediatori provoacă efectele neplăcute și dăunătoare ale unei reacții alergice. Cel mai cunoscut mediator este histamina. „Eliberarea histaminei crește permeabilitatea și distensia capilarelor sanguine, rezultând edem (umflare) și eritem (roșeață). Alte efecte includ creșterea secreției de mucus (un nas care curge, de exemplu) și contracția mușchilor netezi, care în bronhiile respiratorii duce la dificultăți de respirație.

Alți mediatori includ leucotrienele de diferite tipuri și prostaglandinele. „Acești mediatori nu sunt preformați și stocați în granule, ci sunt sintetizați de celula declanșată de antigen. Deoarece leucotrienele tind să provoace contracții prelungite ale anumitor mușchi netezi, acțiunea lor contribuie la spasmele tuburilor bronșice care apar în timpul crizelor de astm. Prostaglandinele afectează mușchii netezi ai sistemului respirator și cresc secreția de mucus.

În mod colectiv, toți acești mediatori servesc ca agenți chemotactici care, în câteva ore, atrag neutrofilele și eozinofilele la locul celulei degranulate. „Apoi activează diverși factori care provoacă simptome inflamatorii, cum ar fi distensia capilarelor, umflarea, secreția crescută de mucus și contracțiile involuntare ale mușchilor netezi.

Anafilaxia sistemică

La începutul secolului al XX-lea, doi biologi francezi au studiat răspunsurile câinilor la veninul meduzei înțepătoare. Doze mari de venin ucideau de obicei câinii, dar uneori câțiva supraviețuiau injecțiilor. „Acești câini supraviețuitori au fost folosiți pentru experimente repetate cu veninul, iar rezultatele au fost surprinzătoare. Chiar și o doză foarte mică de venin, una care ar fi trebuit să fie aproape inofensivă, a ucis câinii. „Ei au suferit dificultăți la respirație, au intrat în șoc când sistemele lor cardiovasculare s-au prăbușit și au murit rapid. Acest fenomen a fost numit șoc anafilactic.

(a) Anticorpi IgE, produși ca răspuns la un antigen, acoperă mastocite și bazofile Când un antigen face puntea dintre două molecule de anticorpi adiacente de aceeași specificitate, celula suferă degranulare și eliberează histamina și alți mediatori.

E3 * până la pm

(b) Un mastocit degranulat care a reacționat cu un antigen și a eliberat granule de histamină și alți mediatori reactivi

Figura 19.1 Mecanismul anafilaxiei.

21 La ce tip de celule se leagă anticorpii IgE?

Anafilaxia sistemică (sau șoc anafilactic) poate rezulta atunci când un individ sensibilizat la un antigen este expus din nou la acesta. Antigenele injectate sunt mai susceptibile de a provoca un răspuns dramatic decât antigenele introduse prin alte portaluri de intrare. Eliberarea de mediatori determină lărgirea vaselor de sânge periferice din întregul corp, rezultând o scădere a tensiunii arteriale (șoc). Această reacție poate fi fatală în câteva minute. Există foarte puțin timp pentru a acționa odată ce cineva dezvoltă anafilaxie sistemică. Tratamentul implică de obicei autoadministrarea cu o seringă preîncărcată de epinefrină, un medicament care îngustează vasele de sânge și crește tensiunea arterială. În Statele Unite, între 50 și 60 de persoane mor în fiecare an din cauza șocului anafilactic cauzat de înțepăturile de insecte.

Figura 19.2 Anafilaxia localizată. Antigenele inhalate ca acestea sunt o cauză comună a anafilaxiei localizate.

a Comparați anafilaxia localizată și sistemică.

Este posibil să cunoști pe cineva care reacționează la penicilină în acest fel. La acești indivizi, penicilina, care este o haptenă (nu poate induce formarea de anticorpi de la sine; vezi capitolul 17), se combină cu o proteină serică purtătoare. Abia atunci penicilina este imunogenă. Alergia la penicilină apare probabil la aproximativ 2% din populație. Sunt disponibile teste cutanate pentru sensibilitatea la penicilină. Pacienții care au un test cutanat pozitiv pot fi desensibilizați (sec pagina 531) printr-o serie de doze crescătoare de penicilină V administrate oral. „Intervalul dintre doze este de numai 15 minute și se încheie în 4 ore. „Desensibilizarea este valabilă doar pentru o serie neîntreruptă de penicilină imediat după procedură. Alergia la penicilină include, de asemenea, riscul de expunere la unele medicamente înrudite, cum ar fi carbapenem (pagina 569).

Anafilaxia localizată

În timp ce sensibilizarea la antigenele injectate este o cauză comună a anafilaxiei sistemice, anafilaxia localizată este de obicei asociată cu antigenele care sunt ingerate (alimente) sau inhalate (polen) (Figura 19.2a). Simptomele depind în primul rând de calea prin care antigenul pătrunde în organism.

În alergiile care implică sistemul respirator superior, cum ar fi febra fânului, sensibilizarea implică de obicei mastocitele din membranele mucoase ale tractului respirator superior. Antigenul din aer poate fi un material comun de mediu, cum ar fi polenul de plante, sporii de ciuperci, fecalele de acarieni din praf de casă (Figura 19.2b) sau părul de animale. Simptomele tipice sunt mâncărimea și lacrimarea ochilor, căile nazale congestionate, tusea și strănutul. Medicamentele antihistaminice, care concurează pentru situsurile receptorilor de histamină, sunt adesea folosite pentru a trata aceste simptome.

Astmul este o reacție alergică care afectează în principal sistemul respirator scăzut. Simptome cum ar fi respirația șuierătoare ano; de respirație sunt cauzate de constricția mușchilor netezi din tuburile bronșice.

Din motive necunoscute, astmul devine aproape o epidemie, afectând aproximativ 10% dintre copiii din societatea occidentală, deși de multe ori îl depășesc în timp. Se speculează

că lipsa expunerii copilăriei în lumea dezvoltată la multe infecții, așa-numita ipoteză a igienei, este un factor în creșterea incidenței astmului. Stresul mental sau emoțional poate fi, de asemenea, un factor care contribuie la precipitarea unui atac. Simptomele astmului bronșic sunt de obicei controlate de aerosoli inhalați, care, din păcate, poate fi dificil pentru copiii foarte mici să utilizeze Xolair (omalizumab) este un medicament nou disponibil, dar este un tratament foarte scump pentru astmul alergic sever. Este blochează IgE.

Antigenele care intră în organism prin tracurile gastro-intestinale pot, de asemenea, să sensibilizeze un individ. Mulți dintre noi s-ar putea să cunoască pe cineva care este alergic la un anumit aliment. Frecvent, așa-numitele alergii alimentare pot să nu fie deloc legate de hipersensibilitate și sunt descrise mai exact ca intoleranțe alimentare. De exemplu, multe persoane nu pot digera lactoza din lapte, deoarece le lipsește enzima care descompune acest zahăr dizaharid. „Lactoza pătrunde în intestin, unde reține osmotic lichidul, provocând diaree.

Tulburările gastro-intestinale sunt un simptom comun al alergiilor alimentare, dar poate rezulta și din mulți alți factori. Urticaria este mai caracteristică unei alergii alimentare adevărate, iar ingestia antigenului poate duce la anafilaxie sistemică. Moartea a rezultat chiar și atunci când o persoană sensibilă la pește a mâncat cartofi prăjiți care fuseseră pregătiți în ulei folosit anterior pentru prăjirea peștelui. Testele cutanate nu sunt indicatori de încredere pentru diagnosticul alergiilor legate de alimente, iar testele complet controlate pentru hipersensibilitate la alimentele ingerate sunt foarte dificil de efectuat. Doar opt alimente sunt responsabile pentru 97% din alergiile legate de alimente: ouă, alune, nuci cultivate de copaci, lapte, soia, pește, grâu și mazăre. Majoritatea copiilor care prezintă alergii la lapte, ou, grâu și soia dezvoltă toleranță pe măsură ce îmbătrânesc, dar reacțiile la alune, nuci și fructe de mare tind să persistă.

Se estimează că 1,5 milioane de americani sunt alergici la arahide și aproximativ 100 de decese au loc anual. Prin urmare, cercetări considerabile sunt în curs de desfășurare asupra problemei, variind de la medicamente și vaccinuri până la dezvoltarea de arahide mai puțin alergene. Este interesant faptul că China are o incidență relativ scăzută a alergiilor la arahide, deși alunele sunt frecvente în alimentele chinezești. „Motivul poate fi că bucătăria chinezească implică fierberea și încercarea la temperaturi mai scăzute, în timp ce prăjirea uscată a alunelor concentrează proprietăți alergice. Unii copii care au un nivel relativ scăzut de IgE specifice arahide pot depăși alergia la arahide.

Sulfiții, la care mulți oameni sunt alergici, sunt o problemă frecventă. Utilizarea lor este larg răspândită în alimente și băuturi; și, deși etichetele produselor alimentare ar trebui să indice prezența lor, acestea pot fi dificil de evitat în practică. Este posibil ca un produs alimentar să fi intrat în contact cu un alergen alimentar prin intermediul mașinilor de procesare sau al vaselor de gătit utilizate anterior pentru alte alimente. Într-un raport al Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA, 25% dintre produsele de panificație, înghețată și bomboane au fost testate pozitiv pentru alergeni la arahide, chiar dacă arahidele nu au fost enumerate pe etichetele produselor necesare. În Statele Unite se estimează că 200 de persoane pe an mor din cauza reacțiilor alergice severe la alimente.

Prevenirea reacțiilor anafilactice

Unii indivizi experimentează o reacție alergică după ce au consumat o varietate de alimente. În astfel de cazuri, este posibil să nu știe exact la ce alimente sunt sensibile. În unele cazuri, testele cutanate pot fi utile în diagnostic (Figura 19.3). „Aceste teste, care sunt folosite și pentru alte alergii decât cele la alimente, implică inocularea unor cantități mici de antigen suspectat chiar sub epiderma pielii. Sensibilitatea la antigen este indicată de o reacție inflamatorie rapidă care produce roșeață, umflare și mâncărime la locul de inoculare. Această zonă mică afectată se numește roci.

Odată ce antigenul responsabil a fost identificat, persoana poate fie să încerce să evite contactul cu acesta, fie să sufere desensibilizare. Această procedură constă de obicei într-o serie de doze care cresc treptat ale antigenului injectate cu grijă sub piele. „Obiectivul este de a provoca producerea de anticorpi IgG, mai degrabă decât IgE, în speranța că anticorpii IgG circulanți vor acționa ca anticorpi de blocare pentru a intercepta și neutraliza antigenele înainte ca aceștia să poată reacționa cu IgE legate de celt. Desensibilizarea nu este o procedură de succes în mod obișnuit, dar este eficientă la 65-75% dintre persoanele ale căror alergii sunt induse de antigene inhalatorii și la 97% dintre persoanele alergice la veninul de insecte.

Figura 19.3 Un test cutanat pentru identificarea alergenilor. Picături de lichid care conțin substanțe de testat sunt plasate pe piele. Se face o zgarietura usoara cu un ac pentru a permite substantelor sa patrunda in piele. Înroșirea și umflarea locului identifică substanța ca fiind o cauză probabilă a unei reacții alergice.

la este zgâriat în piele într-un test cutanat?

Caz clinic

Medicul de urgență exclude rapid eritemul infecțios (a cincea boală), deoarece erupția nu a început pe față. (A cincea boală este o boală virală, unul dintre primele simptome este o erupție cutanată a feței.) Malik nu are alte simptome (de exemplu, dificultăți de respirație, tensiune arterială scăzută) care să indice o reacție anafilactică. glandă.

Care este rolul glandei timus?

(Sugestie: vezi capitolul 17.)

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

P* În ce țesuturi găsim mastocitele care contribuie major la reacții alergice, cum ar fi febra fânului? 19-2

P* Care este mai periculos pentru viață: anafilaxia sistemică sau localizată? 19-3

Cum putem spune dacă o persoană este sensibilă la un anumit alergen, cum ar fi polenul unui copac? 19 4

Ce tipuri de anticorpi trebuie blocate pentru a desensibiliza o persoană care suferă de alergii? 19 -5

Reacții de tip II (citotoxice).

Reacțiile de tip II (citotoxice) implică în general activarea complementului prin combinarea anticorpilor IgG sau IgM cu o celulă antigenică. Această activare stimulează complementul pentru a liza celula afectată, care poate fi fie o celulă străină, fie o celulă gazdă care poartă un determinant antigenic străin (cum ar fi un medicament) pe suprafața sa. Deteriorări celulare suplimentare pot fi cauzate în decurs de 5 până la 8 ore de acțiunea macrofagelor și a altor celule care atacă celulele acoperite cu anticorpi.

Cele mai cunoscute reacții de hipersensibilitate citotoxică sunt reacțiile de transfuzie, în care celulele roșii din sânge sunt distruse ca urmare a reacției cu anticorpii circulanți. Acestea implică sisteme de grupe sanguine care includ antigenele ABO și Rh.

Sistemul grupelor sanguine ABO

În 1901, Karl Landsteiner a descoperit că sângele uman poate fi grupat în patru tipuri principale, care au fost desemnate A, B, AB și O. Această metodă de clasificare se numește sistemul de grupe sanguine ABO. De atunci, au fost descoperite și alte sisteme de grupe sanguine, cum ar fi sistemul Lewis și sistemul MN, dar discuția noastră se va limita la două dintre cele mai cunoscute, AB() și sistemele Rh. Principalele caracteristici ale sistemului de grupe sanguine ABO sunt rezumate în Tabelul 19.2.

Tipul de sânge ABO al unei persoane depinde de prezența sau absența antigenelor carbohidrați localizate pe membranele celulelor celulelor roșii din sânge (RBC). Celulelor din grupa sanguină O lipsesc atât antigenele A cât și B. Tabelul 19.2 arată că plasma indivizilor cu un anumit grup de sânge, cum ar fi A, are anticorpi împotriva grupului de sânge alternativ, anticorpul anti-B. „Se presupune că acești anticorpi apar ca răspuns la microorganisme și alimente ingerate care au determinanți antigenici foarte asemănători cu antigenele grupelor de sânge. Indivizii cu celule de tip AB au plasmă fără anticorpi la antigenele A sau B. Indivizii de tip O au anticorpi împotriva antigenelor A și B.

Când o transfuzie este incompatibilă, ca atunci când sângele de tip B este transfuzat într-o persoană cu sânge de tip A, antigenele de pe celulele sanguine de tip B vor reacționa cu anticorpii anti-B din serul primitorului. Această reacție antigen-anticorp activează complementul, care, la rândul său, provoacă liza globulelor roșii donatori pe măsură ce intră în sistemul receptorului.

S-a observat o relație între grupele de sânge și anumite boli, care poate fi legată de deformarea grupelor de sânge în populația din anumite zone geografice. De exemplu,

persoanele cu sânge de tip O sunt mai susceptibile la incidența și severitatea holerei și a altor diarei, în timp ce persoanele cu tipul B sunt mult mai puțin afectate. Această tendință pare să se reflecte în grupurile de sânge găsite în subcontinentul indian, unde tipul B este comun și tipul O mai puțin. Islanda are un procent relativ scăzut de tipuri de sânge A și AB, posibil din cauza susceptibilității mai mari a acestor tipuri de sânge la o succesiune de epidemii de variolă în cadrul acestei populații restrânse din punct de vedere geografic. Mai mult de jumătate din populația Africii tropicale este de tip O, care tinde să fie mai puțin afectată de malarie.

Sistemul grupelor sanguine Rh

În anii 1930, cercetătorii au descoperit prezența unui antigen de suprafață diferit pe globulele roșii umane. La scurt timp după ce au injectat iepurii cu eritrocite de la maimuțe rhesus, serul de iepure

@ Rh* mai gras.

Rh-mama purtând primul ei făt Rh*. Antigenele Hh de la fătul în curs de dezvoltare pot intra în sângele mamei în timpul nașterii.

Ca răspuns la antigenele Rh fetale, mama va produce anticorpi anti-Rn.

Î Dacă femeia rămâne însărcinată cu un alt făt Rh+, anticorpii ei anti-Rh vor traversa placenta și vor deteriora globulele roșii fetale.

figura 19.4 Boala hemolitică a nou-născutului.

Ce tip de anticorpi traversează placenta?

conțineau anticorpi care au fost direcționați împotriva celulelor sanguine de maimuță, dar care ar aglutina și unele eritrocite umane. Acest lucru a indicat faptul că un antigen comun a fost prezent atât pe globulele roșii umane, cât și pe cele de maimuță. „Antigenul a fost numit factor Rh (Rh pentru maimuța rhesus). Aproximativ 85% din populația ale cărei celule posedă acest antigen se numesc Rh+j cei care nu au acest antigen RBC (aproximativ 15%) sunt Rh. Anticorpii care reacționează cu antigenul Rh nu apar în mod natural în serul indivizilor Rh-, dar expunerea la acest antigen poate sensibiliza sistemul lor imunitar pentru a produce anticorpi anti-Rh.

Transfuziile de sânge și incompatibilitatea Rh Dacă sângele de la un donator Rh' este administrat unui receptor Rh, eritrocitele donatorului stimulează producția de anticorpi anti-Rh la primitor. Dacă primitorul primește apoi RBC Rh într-o transfuzie ulterioară, se va dezvolta o reacție hemolitică rapidă și gravă.

Boala hemolitică a nou-născutului Transfuziile de sânge nu sunt singura modalitate prin care o persoană Rh poate deveni sensibilizată la sângele Rh'. Când o femeie Rh și un bărbat Rh produc un copil, există o șansă de 50% ca copilul să fie Rh' (Figura 19.4). Dacă copilul este Rh, mama Rh poate deveni sensibilizată la acest antigen în timpul nașterii, atunci când membranele placentare se rupă și eritrocitele Rh fetale intră în circulația maternă, determinând organismul mamei să producă anticorpi anti-Rh de tip IgG. Dacă fătul într-o sarcină ulterioară este Rh, anticorpii anti-Rh ai mamei vor traversa placenta și vor distruge eritrocitarii fetale. Corpul fetal răspunde la acest atac imunitar producând un număr mare de globule roți imature numite eritroblaste. Astfel, termenul de eritroblastoză fetală a fost folosit cândva pentru a descrie ceea ce se numește acum boala hemolitică a nou-născutului (HDNB). Înainte de nașterea unui făt cu această afecțiune, circulația maternă îndepărtează majoritatea subprodușilor toxici ai dezintegrarii eritrocitelor fetale. După naștere,

însă, sângele fetal nu mai este purificat de mamă, iar nou-născutul dezvoltă icter și anemie severă.

HDNB este de obicei prevenit astăzi prin imunizarea pasivă a mamei Rh la momentul nașterii oricărui Rh la copil cu anticorpi anti-Rh, care sunt disponibili comercial (RhoGAM). Acești anticorpi anti-Rh se combină cu orice eritrocite fetale Rh care au intrat în circulația mamei, deci este mult mai puțin probabil ca aceasta să devină sensibilizată la antigenul Rh. Dacă boala nu este prevenită, sângele Rh+ al nou-născutului, contaminat cu anticorpi materni, poate fi necesar să fie înlocuit cu transfuzie de sânge necontaminat.

Reacții citotoxice induse de medicamente

Trombocitele din sânge (trombocite) sunt corpuri minuscule asemănătoare celulelor care sunt distruse de reacțiile citotoxice induse de medicamente în boala numită purpură trombocitopenică. Moleculele medicamentului sunt de obicei haptene, deoarece sunt prea mici pentru a fi antigenice de la sine; dar, în situația ilustrată în Figura 19.5, o trombocită a devenit acoperită cu molecule ale unui medicament (chinina este un

exemplu), iar combinația este antigenică. Atât anticorpul, cât și complementul sunt necesare pentru liza trombocitelor. Deoarece trombocitele sunt necesare pentru coagularea sângelui, pierderea lor duce la hemoragii care apar pe piele sub formă de pete violete (purpură).

Medicamentele se pot lega în mod similar de celulele albe sau roșii din sânge, provocând hemoragii locale și producând simptome descrise ca „pestrițare a pielii de brioșe de afine. Distrugerea cauzată de imun a celulelor albe granulocitare se numește agranulocitoză și afectează apărarea fagocitară a organismului. Când eritrocitezele, starea hemocitară este denumită aceeași stare umană. anemie.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Ce este necesar, în afară de un alergen și un anticorp, pentru a precipita o reacție citotoxică? 19-6

/X Care sunt antigenele localizate pe membranele celulare ale sângelui de tip 0? 19-7

jX |fa fatul care este Rh* poate fi deteriorat de anticorpii anti Rh ai mamei, de ce nu se intampla niciodata astfel de daune in timpul primei astfel de sarcini? 19 8

Reacții de tip III (complex imun).

Reacțiile de tip III implică anticorpi împotriva antigenelor solubile care circulă în ser. (În contrast, reacțiile imune de tip II sunt îndreptate împotriva antigenelor localizate pe suprafețele celulare sau tisulare. Complexele antigen-anticorp sunt depuse în organe și provoacă leziuni inflamatorii.

Complexele imune se formează numai atunci când apar anumite rapoarte de antigc și anticorp. Anticorpii implicați sunt de obicei IgG. Un exces semnificativ de anticorp duce la formarea de complexe de fixare a complementului care sunt îndepărtate rapid din organism prin fagocitoză. Când există un exces semnificativ de antigen, se formează complexe solubile care nu fixează complementul și nu provoacă inflamație. Cu toate acestea, atunci când un anumit antigen-anticorp

Subsol

membrana vaselor de sânge

O) Complexele imune se depun în peretele Ag al vasului de sânge.

Prezența complexelor imune activează complementul și atrage celulele inflamatorii precum neutrofilele.

Figura 19,6 Hipersensibilitate mediată de complexul imun.

Numiți o boală complexă imunitară.

raportul există, de obicei cu un exces ușor de antigen, complexele solubile care se formează sunt mici și scapă de fagocitoză.

Figura 19.6 ilustrează consecințele. Aceste complexe circulă în sânge, trec între celulele endoteliale ale vaselor de sânge și rămân prinse în membrana bazală de sub celule. În această locație, ele pot activa complementul și pot provoca o reacție inflamatorie tranzitorie: atragerea neutrofilelor care eliberează enzime. Introducerea repetată a aceluiași antigen poate duce la reacții inflamatorii mai grave, provocând leziuni ale celulelor endoteliale ale membranelor bazale în decurs de 2 până la 8 ore.

Glomerulonefrita este o afecțiune complexă imunitară, de obicei rezultată dintr-o infecție, care provoacă leziuni inflamatorii ale glomerulilor renali, care sunt locuri de filtrare a sângelui.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Antigenii care provoacă reacții imun complexe sunt solubili sau insolubili? 19 9

ype IV (Reacții întârziate mediate de celule).

Până în acest punct, am discutat despre răspunsurile imune umorale care implică IgE, IgG sau IgM. Reacțiile de tip IV implică răspunsuri imune mediate celular și sunt cauzate în principal de celulele „I". În loc să apară în câteva minute sau ore după ce un individ sensibilizat este din nou expus la un antigen, aceste reacții mediate celular întârziate (sau hipersensibilitate întârziată) nu sunt evidente pentru o zi sau mai mult. Un factor major în întârziere este timpul necesar pentru ca celulele T și macrofagele participante să migreze și să se acumuleze în apropierea antigenelor străine. Respingerea transplantului este mediată cel mai frecvent de limfocitele T citotoxice (CTL; pagina 490), dar alte mecanisme sunt prin citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi (/\DCC; pagina 495) sau liza mediată de complement (pagina 469). Un alt exemplu este descris în caseta de la pagina 537.

Cauzele reacțiilor întârziate mediate de celule

Sensibilizarea pentru reacțiile de hipersensibilitate întârziată apare atunci când anumiți antigeni străini, în special cei care se leagă de celulele tisulare, sunt fagocitați de macrofage și apoi prezentați receptorilor de pe suprafața celulelor T. Contactul dintre situsurile determinante antigenice și celula T adecvată determină proliferarea celulei T în celule T diferențiate mature și celule de memorie.

Atunci când o persoană sensibilizată în acest mod este reexpusă la același antigen, poate rezulta o reacție de hipersensibilitate întârziată. Celulele de memorie de la expunerea inițială activează celulele T, care eliberează citokine distructive în interacțiunea lor cu antigenul țintă. În plus, unele citokine contribuie la reacția inflamatorie la antigenul străin prin atragerea macrofagelor la loc și activarea acestora.

Reacții de hipersensibilitate întârziate ale pielii mediate de celule

Am văzut că simptomele de hipersensibilitate sunt frecvent afișate pe piele. O reacție de hipersensibilitate întârziată care implică pielea este testul cutanat familiar pentru tuberculoză. Deoarece Mycobacterium tuberculosis este adesea localizat în macrofage, acest organism poate stimula un răspuns imun mediat de celule întârziat. Ca test de screening, componentele proteice ale bacteriilor sunt injectate în piele. Dacă. primitorul are (sau a avut) o infecție anterioară cu bacterii tuberculoase, o reacție inflamatorie la injectarea acestor antigene va apărea pe piele în 1 până la 2 zile (vezi Figura 24.10, pagina 690); acest interval este tipic reacţiilor de hipersensibilitate întârziate.

Dermatita alergică de contact, o altă manifestare comună a hipersensibilităţii întârziate mediată de celule, este de obicei cauzată de haptenele care se combină cu proteinele (în special aminoacidul lizină) în pielea unor oameni pentru a produce un răspuns imun. Reacţiile la iedera otrăvitoare (Figura 19.7), produsele cosmetice și metalele din bijuterii (în special nichel) sunt exemple familiare ale acestor alergii.

„Expunerea crescândă la latex în prezervative, în anumite catetere și în mănușile folosite de lucrătorii din domeniul sănătăţii a condus la o mai mare conștientizare a hipersensibilităţii la latex. De asemenea, poate apărea moartea din cauza șocului anafilactic. Multe spitale restricționează chiar și intrarea baloanelor din latex.

Dintre medici și asistente, 5-12% raportează acest tip de hipersensibilitate la mănușile chirurgicale din latex (Figura 19.8). Polimerii sintetici precum vinilul și, în special, nitrilul arc alternative la latex, dar chiar și mănușile de nitril provoacă ocazional reacții alergice. Majoritatea mănușilor care sunt fabricate din latex natural, precum și cele din nitril și neopren, conțin aditivi chimici numiți acceleratori. Acceleratoarele promovează legătura încrucișată, ceea ce adaugă forță și rezistență, dar au fost implicate în reacțiile alergice. Un tip de mănușă de nitril care nu conține acceleratori a fost dezvoltat și a primit înregistrarea Administrației pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) ca dispozitiv medical Glass II care poate fi etichetat ca nealergenic. O altă mănușă alternativă a fost recent aprobată. Este un produs al arbustului guayule (pronunțat „de ce-ai pui") care este originar din zonele aride din sud-vestul SUA și nu conține alergeni latex.

Multe persoane care dezvoltă o alergie la latex din anumite motive au, de asemenea, dovezi de alergie la anumite fructe, cel mai frecvent avocado, castan, banane și kiwi. Cu toate acestea, vopseaua cu latex nu reprezintă o amenințare de reacții de hipersensibilitate. În ciuda numelui său, vopseaua cu latex nu conține latex natural, ci doar polimeri chimici sintetici nealergenici.

„Identitatea factorului de mediu care provoacă dermatita poate fi determinată de obicei printr-un test cu plasture. Mostre de materiale suspectate sunt lipite pe piele: după 48 de ore, zona este examinată pentru inflamație.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care este motivul principal pentru întârzierea unei reacții mediate celulare întârziate? 19-10

Dermatita la brat

Iedera otrăvitoare

Molecule de pentadecacatecol combinate cu proteine ale pielii

Proteinele pielii

Molecule de pentadecacatecol

Figura 19.7 Dezvoltarea unei alergii (dermatită alergică de contact) la catecoli din planta de iedera otrăvitoare. Pentadecacatecholul este un amestec de catecoli, care sunt uleiuri secretate de planta care se dizolva usor in uleiurile pielii si patrund in piele. În piele, catecolii funcționează ca haptene, adică se combină cu proteinele pielii pentru a deveni antigenici și a provoca un răspuns imun. Primul contact cu otrava sensibilizează persoana susceptibilă, iar expunerea ulterioară duce la dermatită de contact.

1-2 zile

7-10 zile

Celulele de memorie T: răspunsul imun

Celulele T:
Etapa de sensibilizare

(Fără dermatită)

CONTACT PRIMAR

Dermatită

Multe celule T active: Boală

CONTACT SECUNDAR

Cum provoacă o haptenă o reacție alergică?

Figura 19.8 Dermatită alergică de contact. Mâna acestei persoane prezintă un caz sever de dermatită de contact întârziată de la purtarea mănușilor chirurgicale din latex.

Ce este dermatita alergică de contact?

Boli autoimune

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

19-11 Descrieți un mecanism de auto-toleranță.

19-12 Dați un exemplu de boli autoimune mediate de celule, complexe imune, citotoxice.

Când acțiunea sistemului imunitar este ca răspuns la sel! antigene și provoacă leziuni propriilor organe, rezultatul este o boală autoimună. Au fost identificate peste 40 de boli autoimune. Deși relativ rare, ele afectează aproximativ 5% din populația lumii dezvoltate. Aproximativ 75% din cazurile de boli autoimune afectează selectiv femeile. Tratamentele pentru bolile autoimune se îmbunătățesc pe măsură ce cunoașterea mecanismelor de control al reacțiilor imune se îmbunătățește.

Bolile Xutoimune apar atunci când există o pierdere a toleranței de sine, a capacității sistemului imunitar de a se discrimina de sine. În modelul general acceptat prin care celulele 1 devin capabile să se distingă pe sine de non-sine, celulele dobândesc abilitatea în timpul trecerii lor prin timus. După cum am văzut în Capitolul 17 (pagina 489), orice celule T care vor ținti celulele gazdă sunt eliminate prin selecția timică în această perioadă. „Din pasul său, este puțin probabil ca celula T să-și atace propriile celule de țesut.

O erupție cutanată întârziată

Pe măsură ce citiți această casetă, veți întâlni o serie de întrebări pe care profesioniștii din domeniul sănătății le pun în timp ce determină cauza simptomelor unui pacient. Încercați să răspundeți la fiecare întrebare înainte de a trece la următoarea.

O femeie de 65 de ani cu artroplastie de șold și umăr și-a făcut o programare de rutină la stomatolog. Ea a cerut rețeta ei obișnuită de cefalotină. Asistenta a prescris penicilină, spunând că este mai puțin costisitoare. Din cauza implanturilor ei de șold și umăr, antibioticele au fost prescrise timp de 2 zile după orice intervenție dentară. De ce sunt pacienții cu implanturi medicale mai susceptibili la infecția din cauza lucrărilor dentare?

Bacteriile orale introduse în sânge în timpul lucrărilor dentare se pot coloniza pe implanturi medicale. Biofilmul rezultat poate fi o sursă de infecții sistemice grave. Curățarea dentară a mers bine. Șapte zile mai târziu, femeia a dezvoltat o erupție maculopapulară peste picioarele și trunchiul Tier (vezi fotografia).

Care sunt cele mai probabile cauze ale unei erupții cutanate, în absența febrei sau a altor semne de infecție?

O erupție cutanată este probabil din cauza unei reacții alergice. Ce întrebări i-ați pune pacientului?

Pacientul nu încercase alimente noi, agenți de curățare sau îmbrăcăminte. Ea a spus că singurul lucru diferit în ultimele 10 zile a fost că a luat penicilină. Asistenta practicantă a spus că penicilina nu ar putea fi cauza, deoarece răspunsurile la penicilină apar în câteva minute până la ore după expunere. A avut dreptate asistenta?

Reacțiile imediate care apar în câteva minute până la ore sugerează o alergie mediată de anticorpi. Reacțiile întârziate, cum ar fi la acest pacient, care apar după câteva zile sau săptămâni sugerează o reacție mediată celular de tip IV.

Ce celule sunt responsabile pentru o hipersensibilitate de tip IV? Ce anticorpi sunt implicați într-o hipersensibilitate de tip I?

Celulele T sensibilizate sunt implicate în reacții de hipersensibilitate întârziate, inclusiv erupții cutanate induse de antibiotice. Anticorpii IgE specifici medicamentului sunt responsabili pentru reacțiile de hipersensibilitate imediată de tip I.

Ce ar fi trebuit să întrebe asistentul medical?

Asistenta ar fi trebuit să întrebe dacă pacientul a avut alergii la medicamente. Cu toate acestea, în acest caz, pacientul nu a avut o alergie anterioară indusă de medicamente.

Aceasta a fost prima expunere a pacientului la penicilină?

Reacțiile alergice nu apar la prima expunere la un antigen. Expunerea anterioară ar fi putut avea loc o singură dată în timpul vieții pacientului. Mulți imunologi consideră că utilizarea excesivă a penicilinei în urmă cu 40 de ani pentru infecții bacteriene a dus la o frecvență crescută a reacțiilor alergice. Majoritatea pacienților care au antecedente de alergie la penicilină, totuși, vor tolera cefalosporinele.

În bolile autoimune, pierderea auto-toleranței duce la producerea de anticorpi sau la un răspuns de către celulele T sensibilizate împotriva antigenelor tisulare proprii ale unei persoane. Reacțiile autoimune și bolile pe care le provoacă pot fi citotoxice, complexe imune sau mediate celular în natură.

Reacții autoimune citotoxice

Boala Graves și miastenia gravis sunt două exemple de tulburări cauzate de reacții autoimune citotoxice. Ambele boli implică reacții de anticorpi la antigenele de suprafață celulară, deși nu există o distrugere citotoxică a celulelor.

Boala Graves este o afecțiune în care glanda tiroidă este stimulată să producă cantități crescute de hormoni tiroidieni. În mod normal, glanda pituitară din creier eliberează un hormon numit hormon de stimulare a tiroidei (TSH). Cu toate acestea, în boala Graves există o defecțiune a sistemului imunitar și sunt eliberați anticorpi anormali care imită TSH. Acești anticorpi anormali determină tiroida să producă cantități excesive de hormoni, provocând bătăi ale inimii, tremur și transpirație. Cele mai izbitoare semne externe ale bolii sunt gușa (o umflare desfigurantă a glandei tiroide la nivelul gâtului) și ochii puternic bombați, holbați.

Miastenia gravis este o boală în care mușchii devin progresiv mai slabi. Este cauzată de anticorpii care acoperă receptorii de acetilcolină la joncțiunile la care impulsurile nervoase ajung la mușchi. În cele din urmă, mușchii care controlează diafragma și cutia toracică ar putea să nu primească semnalele nervoase necesare și să rezulte stop respirator și moarte.

Reacții autoimune complexe imune

Lupusul eritematos sistemic este o boală autoimună sistemică, care implică reacții complexe imune, care afectează în principal femeile. Etiologia bolii nu este pe deplin înțeleasă, dar indivizii afectați produc anticorpi direcționați către componente ale propriilor celule, inclusiv ADN, care este probabil eliberat în timpul defalcării normale a țesuturilor, în special a pielii. Cele mai dăunătoare efecte ale bolii rezultă din depozitele de complexe imune în glomeruli renali.

Poliartrita reumatoidă paralizantă este o boală în care complexele imune de IgM, IgG și complement sunt depuse în articulații. De fapt, complexele imune numite factori reumatoizi pot fi formate prin legarea IgM la regiunea Ec a IgG normale. Acești factori se găsesc la 70% dintre persoanele care suferă de artrită reumatoidă. Inflamația cronică cauzată de această depunere duce în cele din urmă la leziuni severe ale cartilajului și osului articulației.

Reacții autoimune mediate de celule

Scleroza multiplă este una dintre cele mai frecvente boli autoimune, care afectează mai ales adulții mai tineri. Majoritatea persoanelor cu scleroză multiplă sunt albi care trăiesc în latitudinile nordice; femeile au de două ori mai multe șanse de a face boala. Este o boală neurologică în care celulele T și macrofagele atacă teaca de mielină a nervilor. Simptomele variază de la doar oboseală și slăbiciune până la, în unele cazuri, o eventuală paralizie severă. „Boala progresează lent, de-a lungul multor ani. Noile atacuri care agravează starea sunt adesea separate de perioade lungi de remisie. Aici există dovezi considerabile de susceptibilitate genetică, probabil nu de la o singură genă, ci de la mai multe gene care interacționează. „Etiologia sclerozei multiple este necunoscută, dar dovezile epidemiologice indică faptul că aceasta implică probabil un agent infecțios sau agenți dobândiți la începutul adolescenței. Virusul Epstein-Barr (pagina 393) este adesea menționat ca principal suspect. Nu există nici un tratament, dar tratamentele cu interferoni și mai multe medicamente care interferează cu procesele imunitare pot încetini semnificativ progresia simptomelor.

Diabetul zaharat insulino-dependent este o afecțiune familiară cauzată de distrugerea imunologică a celulelor pancreasului care secretă insulină. Celulele T sunt clar implicate în această boală; animalele care sunt susceptibile genetic de a dezvolta coada diabetică să facă acest lucru atunci când timusul lor este îndepărtat în copilărie.

19-18 Explicați cum apare boala grefă contra gazdă.

19-19 Explicați cum este ^prevenită respingerea unui transplant? „Caracteristicile genetice moștenite ale indivizilor sunt exprese”*, nu numai în culoarea ochilor și a buclei părului, dar și în compoziția moleculelor de pe suprafața celulelor lor. Unele dintre acestea se numesc antigeni de histocompatibilitate. Genele care controlează producția celor mai importante din aceste molecule sc sunt cunoscute sub numele de principalul comp de histocompatibilitate (MHG). La om, aceste gene sunt numite complexul antigenului leucocitar uman (HLA). Am întâlnit aceste molecule de sine în capitolul 17 (pagina 485), unde am văzut că majoritatea antigenelor pot stimula o reacție imună doar dacă sunt asociate cu molecula MHC.

Un proces numit tipare HLA este utilizat pentru a identifica și compara HLA. Anumite HLA sunt legate de o susceptibilitate crescută la anumite boli; o aplicație medicală a tipării HLA

este de a identifica o astfel de susceptibilitate. Câteva dintre aceste relații sunt rezumate în Tabelul 19.3.

O altă aplicație medicală importantă a tipării HLA este operația de transplant, în care donatorul și receptorul trebuie să fie corelate prin tiparea țesuturilor. Tehnica serologică prezentată în figura 19.9 este cea mai des folosită. În țesutul serologic»

tipărind, laboratorul folosește antiseruri standardizate sau anticorpi monoclonali care sunt specifici pentru un anumit HLAș,.

O tehnică mai nouă și mai precisă pentru analiza HLA este utilizarea PCR, reacția în lanț a polimerazei, pentru a amplifica ADN-ul celulei (vezi Figura 9.4, pagina 250). Dacă acest lucru se face atât pentru donator, cât și pentru primitor, atunci se poate face o potrivire între DNr\ donatorului și ADN-ul receptorului. Având o astfel de potrivire ADN și potrivirea tipului de sânge ABO între donator și primitor ar trebui să aibă ca rezultat o rată de succes mult mai mare în operația de transplant.

Cu toate acestea, alți factori pot fi implicați în succesul unui transplant. În capitolul 17, am introdus pe scurt o ipoteză conform căreia reacția organismului la țesutul străin transplantat poate fi un răspuns la celulele deteriorate de intervenție chirurgicală. Cu alte cuvinte, respingerea țesuturilor poate rezulta dintr-o reacție învățată la semnalul de pericol prezentat de celulele deteriorate, mai degrabă decât dintr-o reacție învățată la non-sine.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care este relația dintre complexul major de histocompatibilitate la om și complexul antigen al leucocitelor umane? 19-13

Reacții la transplant

În Italia secolului al XVI-lea, crimele erau adesea pedepsite prin tăierea nasului infractorului. Un chirurg al vremii, în încercările sale de a repara această mutilare, a observat că dacă pielea i-a fost luată de la pacient, aceasta se vindeca corect, dar dacă a fost luată de la o altă persoană, nu. El a numit aceasta o manifestare a „forței și puterii individualității.*

Cunoaștem acum principiile din spatele acestui fenomen. Transplantele recunoscute ca nonself sunt respinse – atacate de celulele T care lizează direct celulele grefate, de macrofagele activate de celulele T și, în anumite cazuri, de anticorpi, care activează sistemul complement și lezează vasele de sânge care furnizează țesutul transplantat. Cu toate acestea, transplanturile care nu sunt respinse pot adăuga mulți ani sănătoși la viața unei persoane.

De când primul transplant de rinichi a fost efectuat în 1954, acest tip special de transplant a devenit o procedură medicală aproape de rutină. Alte tipuri de transplanturi care sunt acum fezabile includ măduva osoasă, plămânii, inima, ficatul și corneea. Țesuturile și organele pentru transplant sunt de obicei prelevate de la indivizi recent decedați, deși unul dintr-o

pereche de organe, cum ar fi un rinichi, provine ocazional de la un donator viu. Un donator poate dona, de asemenea, până la jumătate dintr-un ficat sănătos.

Situri privilegiate și țesut privilegiat

Unele transplanturi sau grefe nu stimulează un răspuns imun. O cornee transplantată, de exemplu, este rareori respinsă, în principal pentru că de obicei anticorpii nu circulă în acea porțiune a ochiului, care este, prin urmare, considerat un loc privilegiat imunologic. (Cu toate acestea, respingerile apar, mai ales atunci când corneea a dezvoltat multe vase de sânge din cauza infecțiilor sau leziunilor corneene.) Creierul este, de asemenea, un loc privilegiat din punct de vedere imunologic, probabil pentru că nu are vase limfatice și pentru că pereții vaselor de sânge din creier diferă de pereții vaselor de sânge din alte părți ale corpului (bariera sânge-creier este discutată în capitolul 2). Într-o zi poate fi chiar posibil să grefeți nervi străini pentru a înlocui nervii deteriorați din creier și măduva spinării.

Modul în care animalele tolerează sarcina fără a respinge fătul este înțeles doar parțial. În timpul sarcinii, țesuturile a doi indivizi diferiți genetic sunt în contact direct. Un factor important pare a fi acela că MHC clasele I și II din celulele care formează stratul exterior al placentei și intră în contact cu țesutul matern, nu sunt de tipurile specifice care stimulează un răspuns imun celular, fătul este protejat și de anumite proteine pe care le sintetizează, care au proprietăți imunosupresoare. Dar nu există o explicație unică, simplă.

Q (1 zi) Embrion, de obicei un ou fertilizat aruncat din încercarea de fertilizare in vitro.

A (1-5 zile) stadiu de blastocist; embrionul se divide în mod repetat și v formează o minge goală de celule aproximativ de dimensiunea perioadei la en

a unei propoziții.

□ Linii de celule stem

Sânge și celule limfatice pancreatice celule insulare

Celulele nervoase

Celulele stem embrionare din embrioblast sunt crescute pe celule de hrănire în mediu de cultură. Liniile de celule stem și grupurile de celule stem formează colonii în mediul de cultură. Diferite condiții, precum și factorii de creștere adăugați la mediul de cultură, direcționează celulele stem să devină linii de celule stem pentru

diferite țesuturi ale corpului (de exemplu, celule sanguine și limfatice, celule insulare pancreatice, celule nervoase).

Figura 19.10 Derivarea celulelor stem embrionare.

celule care sunt capabile să genereze oricare dintre nenumăratele tipuri de celule care alcătuiesc corpul. Cel mai mare interes este centrat pe celulele stem embrionare (ESC). Aceste celule pot fi izolate din stadiul cel mai timpuriu al unui embrion, de obicei din embrioni aruncați creați pentru încercări de fertilizare in vitro. ESC-urile sunt pluripotente, ceea ce înseamnă că sunt capabile să genereze multe tipuri diferite de celule tisulare. Figura 19.10 arată modul în care aceste celule sunt recoltate din stadiul de blastocist, o bilă goală de 100 până la 150 de celule nediferențiate care este atinsă la două zile după ce ovulul este fertilizat. Când sunt cultivate, ESC-urile pot fi antrenate pentru a produce diferite linii celulare, cum ar fi celulele musculare, nervoase sau sanguine.

În comunitatea medicală există un mare interes în utilizarea ESC-urilor în terapie. De exemplu, teoretic, aceste celule ar putea fi folosite pentru a regenera țesutul cardiac deteriorat sau celulele producătoare de insulină din pancreas care duc la diabet. Cartilajul deteriorat din articulațiile pacienților cu poliartrită reumatoidă ar putea fi înlocuit, „există chiar și perspectiva creșterii de noi organe complete. În unele cazuri, donatorul original ar putea fi primitorul, asigurând o potrivire genetică a țesuturilor. Din fericire, ESC-urile umane par să exprime puține antigene MHC clasa I și niciun antigen clasa II. Acest lucru ușurează problema respingerii imune, dar nu o rezolvă. În orice caz, cercetătorii doresc să creeze celule pluripotente care să se potrivească genetic pacientului sau să evite respingerea imună.

Deoarece ESC-urile sunt derivate din embrioni, chiar și în stadiul lor microscopic, mulți oameni se opun utilizării lor. Alternative posibile sunt celulele stem adulte (ASC), care există în unele țesuturi ca și . eu sânge sau piele. Acestea produc doar foarte puține tipuri diferite de celule, în mare parte de tipul de țesut de origine, și sunt dificil de cultivat. O cale promițătoare de cercetare este repregmentarea genetică > am - folosind viruși pentru a introduce gene în celulele pielii sau în alte celule adulte, pentru a le transforma în celule stem pluripotente induse (iPSC). Cu alte cuvinte, celulele mature ale corpului au fost făcute să revină într-o stare asemănătoare embrionului. Astăzi, oamenii de știință din întreaga lume lucrează pentru a vedea dacă iPSC-urile pot fi utilizate pentru a trata boli altfel incurabile, cum ar fi boala Parkinson și diabetul, sau pentru a restabili funcția neurologică la pacienții cu leziuni ale coloanei vertebrale.

Alte surse neembrionare de celule stem sunt celulele cordonului sanguin, considerate ASC, recoltate din cordonul ombilical (vezi pagina 541). Acestea sunt în primul rând celule stem hematopoietice (HSC), care sunt progenitoare de sânge și limfatic (celule ale sistemului imunitar. Transplantele de măduvă osoasă (vezi pagina 541) sunt o formă de transplant de celule stem, în principal HSC.

31 Ce înseamnă pluripotent?

Este posibil să se transplanteze țesut privilegiat care nu stimulează o respingere imunitară. Un exemplu este înlocuirea unei supape a inimii deteriorate de persoană cu o supapă de la inima unui porc. Cu toate acestea, locurile și țesuturile privilegiate sunt mai mult o excepție decât o regulă.

Celulele stem

O dezvoltare care promite să transforme medicina de transplant este utilizarea celulelor stem (vezi Figura 17.8, pagina 489), master

Grefe

Atunci când propriul țesut este grefat într-o altă parte a corpului, a se face în tratamentul arsurilor sau în chirurgia plastică, grefa nu este respinsă. Tehnologia recentă a făcut posibilă utilizarea câtorva celule din pielea nevătămată a unui pacient ars pentru a cultiva foi extinse de piele nouă. Această nouă piele este un exemplu de autogrefă. Gemenii identici au aceeași structura genetică; prin urmare, pielea sau organele precum rinichii pot fi transplantate între ele fără a provoca un răspuns imun. Un astfel de transplant se numește izogrefă.

Cu toate acestea, majoritatea transplanturilor se fac între persoane care nu sunt gemeni identici, iar aceste transplanturi declanșează un răspuns imun. Se încearcă să se potrivească cât mai aproape posibil HLA-urile donatorului și beneficiarului pentru a reduce șansele de

respingere. Deoarece HLA ale rudelor apropiate sunt cel mai probabil să se potrivească, rudele de sânge, în special frații, sunt donatorii preferați. Grefele între persoane care nu sunt gemeni identici se numesc alogrefe.

Din cauza lipsei de organe disponibile, cercetătorii medicali speră să sporească succesul produselor de xenotransplant (numite anterior xenogrefe), care sunt țesuturi sau organe care au fost transplantate de la animale. Cu toate acestea, organismul tinde să monteze un atac imunitar deosebit de sever asupra unor astfel de transplanturi. Au fost făcute încercări nesatisfăcătoare de a folosi organe de la babuini și alte primate non-umane. Interesul de cercetare este mare pentru modificarea genetică a porcilor - un animal care este în abundență, este de dimensiunea potrivită și generează relativ puțină simpatie publică - pentru a face donatori acceptabili de organe. „Preocuparea principală a produselor de xenotransplant este posibilitatea de a transfera virusuri animale dăunătoare.

Cercetări preliminare sunt în curs de desfășurare care ar putea permite în cele din urmă să crească unele oase și organe din celulele proprii ale gazdei.

Pentru a avea succes, produsele de xenotransplant trebuie să depășească respingerea hiperacută, cauzată de dezvoltarea în copilăria timpurie a anticorpilor împotriva tuturor animalelor înrudite la distanță, cum ar fi porcii. Cu ajutorul complementului, acești anticorpi atacă țesutul animal transplantat și îl distrug în decurs de o oră. Respingerea hiperacută apare în transplanturile de la om la om numai atunci când au fost preformați anticorpi din cauza transfuziilor, transplanturilor sau sarcinilor anterioare. Transplantul de ficat în rândul oamenilor este neobișnuit dintr-o privință; acest organ rezistă de obicei respingerii hiperacute, iar tiparea HLA nu este la fel de importantă ca în alte tipuri de țesut.

Transplant de măduvă osoasă

transplanturile de măduvă osoasă, acum adesea cunoscute sub numele de hemapoietu: transplanturi de celule stem, sunt frecvent în știri. „Destinatarii sunt de obicei persoane care nu au capacitatea de a produce celule B și celule F vitale pentru imunitate sau care suferă de leucemie. Amintiți-vă din capitolul 17 că celulele stem din măduva osoasă dau naștere la celule roșii din sânge și limfocite ale sistemului imunitar. Scopul transplanturilor de măduvă osoasă este de a permite primitorului să producă celule roșii sănătoase din sânge sau din sistemul imunitar. Cu toate acestea, astfel de transplanturi pot duce la boala grefă contra gazdă (GVH). „Maduva osoasa transplantata contine celule imunocompetente care creeaza in primul rand un raspuns imun mediat de celule impotriva tesutului in care au fost transplantate. Deoarece primitorii nu au o imunitate eficientă, boala GVH este o complicaţie gravă și poate fi chiar fatală.

O tehnică extrem de promițătoare pentru evitarea acestei probleme este utilizarea sângelui din cordonul ombilical în locul măduvei osoase.

Acest sânge este recoltat din placentă și cordonul ombilical al nou-născuților, material care altfel ar fi aruncat. Este foarte bogat în celulele stem găsite în măduva osoasă. Nu numai că aceste celule proliferează în varietatea de celule cerute de primitor, dar, de asemenea,

deoarece celulele stem din această sursă sunt mai tinere și mai puțin mature, cerințele de „potrivire” sunt, de asemenea, mai puțin stricte decât în cazul măduvei osoase. Ca urmare, boala GVH este mai puțin probabil să apară.

Caz clinic

Limfocitele provin din celulele stem din măduva osoasă roșie Din măduva osoasă roșie limfocitele migrează către glanda timus, unde se maturizează în celule T. Malik a fost diagnosticat cu sindromul DiGeorge: o deleție a cromozomului 22 care duce la subdezvoltarea sau absența completă a glandei timus Malik, fără un timus eficient, nu poate dezvolta celule T.

Ce cauzează simptomele lui Malik?

541

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce celule ale sistemului imunitar sunt implicate în respingerea transplanturilor non-auto? 19-14

De ce o cornee transplantată, de obicei, nu este respinsă ca non-self? 19-15 Diferențierea unei celule stem embrionare de o celulă stem adultă. 19 16 P* Ce tip de transplant este cel mai supus respingerii hiperacute? 19-17

Atunci când măduva osoasă roșie este transplantată, sunt incluse multe celule imunocompetente. Cum poate fi rău? 19-18

Imunosupresie

Pentru a menține problema respingerii transplantului în perspectivă, este util să ne amintim că sistemul imunitar pur și simplu își face treaba și nu are de unde să recunoască faptul că atacul său împotriva transplantului nu este de ajutor. În încercarea de a preveni respingerea, primitorul unei alogrefe primește de obicei tratament pentru a suprima acest răspuns imun normal împotriva grefei.

În chirurgia de transplant, este în general de dorit să se suprima imunitatea mediată celular, cel mai important factor în respingerea transplantului. Dacă imunitatea umorală (pe bază de anticorpi) nu este suprimată, o mare parte din capacitatea de a rezista infecției microbiene va rămâne. În 1976, medicamentul ciclosporină a fost izolat dintr-un mucegai. Transplantul cu succes de organe precum inimile și ficatul datează, în general, de la descoperirea ciclosporinei. Ciclosporina suprimă secreția de interleukină-2 (IL-2), perturbând imunitatea mediată celular de către celulele T citotoxice. Urmând

succesul acestui medicament, au urmat curând și alte medicamente imunosupresoare. Tacrolimus (FK506) are un mecanism similar cu cel al ciclosporinei și este o alternativă

frecventă, deși ambele au multe efecte secundare grave. Nici ciclosporina, nici tacrolimusul nu au un efect prea mare asupra producției de anticorpi de către sistemul imunitar umoral. Ambele medicamente rămân principala bază pentru majoritatea regimurilor de prevenire a respingerii transplanturilor. Unele medicamente mai noi, cum ar fi sirolimus (Rapamune), sunt printre cele care inhibă atât imunitatea mediată celular, cât și cea umorală, acest lucru poate fi un avantaj dacă respingerea cronică sau hiperacută de către anticorpi este luată în considerare. Sirolimus este cel mai bine cunoscut pentru utilizarea sa în stenturi, ochiuri cilindrice concepute pentru a menține vasele de sânge deschise după îndepărtarea blocajelor. Medicamente precum micofenolatul inhibă proliferarea celulelor T și a celulelor B. Agenții biologici cum ar fi anticorpul monoclonal himeric (pagina 514) basiliximab blochează IL-2 și sunt adesea prescriși imunosupresori. Agenții imunosupresori sunt de obicei administrați în combinații.

Ocazional, un primitor de transplant întrerupe utilizarea medicamentelor imunosupresoare, dar, în mod surprinzător, nu respinge transplantul. Cercetările au oferit o perspectivă asupra unei posibile proceduri de duplicare a acesteia în mod deliberat. În aceste studii, sistemul imunitar al unui pacient a fost tratat înainte de operația de transplant de rinichi pentru a epuiza cantitatea de celule T ale sistemului imunitar, care în mod normal patrulează pentru ca invadatorii străini să atace. Țesutul transplantat a fost apoi implantat chirurgical, împreună cu celulele măduvei osoase care au fost recoltate și stocate înainte ca celulele T ale pacientului să fie epuizate. Rezultatele ulterioare au fost neașteptate: sistemul imunitar a fost reconstruit ca o himeră - un amestec hibrid de celule ale rinichiului donat și celulele proprii ale pacientului. În consecință, organul donat a fost acceptat ca vânzare și nu respins. Această recalificare a sistemului imunitar permite adesea pacientului să înceteze să ia medicamente antirespingere la mai puțin de un an de la operație. Un aspect nedumerit este că starea himerică nu este permanentă, iar sistemul imunitar al pacientului revine în cele din urmă la starea inițială - dar totuși fără a respinge țesutul transplantat. Dus la o extremă logică, acest lucru sugerează posibilitatea de a utiliza în cele din urmă organe non-umane ca transplanturi.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

jX Ce citokină este de obicei ținta medicamentelor imunosupresoare menite să blocheze respingerea transplantului? 19-19

Sistemul imunitar și cancerul

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

19-20 Descrieți modul în care sistemul imunitar răspunde la cancer și modul în care celulele eludează răspunsurile imune.

19- 21 Dați două exemple de imunoterapie.

Ca o boală infecțioasă, cancerul reprezintă o defecțiune a apărării organismului, inclusiv a sistemului imunitar. Unele dintre cele mai promițătoare căi pentru terapia eficientă a cancerului folosesc tehnici imunologice.

Celulă canceroasă Rămășițe de celule canceroase

(a) Micul C7L a făcut deja 1WI I -1 (b) Celula canceroasă s-a dezintegrat T j

o perforație în celula canceroasă. 9 5l,m fcoJ 5 pm

figura 19.11 Interacțiunea dintre un limfocit T citotoxic (CTL) și o celulă canceroasă.

celule sănătoase cauzate de chimioterapie și tratamente cu radiații. Deja, un vaccin pentru boala Marek, un cancer la pui, a avut succes. S-a dovedit, de asemenea, că vaccinurile pentru a proteja pisicile împotriva leucemiei feline oferă o protecție considerabilă.

Vaccinurile împotriva cancerului pot fi fie terapeutice (utilizate pentru a trata cancerele existente) fie profilactice (pentru a preveni dezvoltarea cancerului). Vaccinurile profilactice există deja; Virusul hepatitei B este o cauză comună a cancerului hepatic, iar un vaccin împotriva infecției cu acest virus este utilizat pe scară largă. De asemenea, un vaccin recomandat fetelor tinere, Gardasil, minimizează șansa dezvoltării ulterioare a cancerului de col uterin cauzat de tulpinile unui virus care provoacă și veruci genitale.

Primul vaccin terapeutic împotriva cancerului din lume a fost aprobat de FDA în 2010. Folosit pentru a trata bărbații cu cancer de prostată avansat, este capabil să prelungească viața pentru doar câteva luni - aproximativ la fel ca chimioterapia. Cu toate acestea, are mai puține efecte secundare incomode și este considerat a reprezenta o dovadă a conceptului.

Anticorpii monoclonali sunt un instrument promițător pentru tratarea cancerului. Un anticorp monoclonal umanizat, Herceptin (vezi Capitolul 18, pagina 514), este utilizat în prezent pentru a trata o formă de cancer de sân. Herceptin neutralizează în mod specific un factor de creștere determinat genetic, HER2, care promovează proliferarea celulelor canceroase. Se exprimă în cantități relativ mari la aproximativ 25-30% dintre pacienții cu cancer de sân. O altă abordare este combinarea unui anticorp monoclonal cu un agent toxic, formând o imunotoxină. Teoretic, o inimunotoxină ar putea fi utilizată pentru a ținti și ucide în mod specific celulele unei tumori cu afectare redusă a celulelor sănătoase.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

este Care este funcția antigenelor asociate tumorii în dezvoltarea cancerului? 19 20*

Dați un exemplu de vaccin profilactic împotriva cancerului care este în uz curent. 19-21

Imunodeficiențe

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

19 22 Comparați și contrastați imunodeficiențele congenitale și dobândite.

Absența unui răspuns imun suficient se numește imunodeficiență, care poate fi fie congenitală, fie dobândită.

Imunodeficiențe congenitale

Unii oameni se nasc cu un sistem imunitar defect. Defectele sau absența unui număr de gene moștenite pot duce la imunodeficiențe congenitale. De exemplu, indivizii cu o anumită trăsătură recesivă, sindromul DiGeorge, nu au o glandă timus și, prin urmare, nu au imunitate mediată celular. Un echivalent animal, care este extrem de valoros pentru cercetarea în știința transplantului, este șoarecele nud (fără păr) (Figura 19.12). Acești șoareci nu au timus (lipirea coincidență este controlată de aceeași genă) și, prin urmare, nu produc celule T și nu resping țesutul transplantat. Chiar și pielea de pui, cu pene, este ușor acceptată ca grefă.

Figura 19.12 Un șoarece nud (fără păr) infectat cu Mycobacterium leprae în piciorul posterior. Șoarecii nu au timus și, prin urmare, nu au imunitate mediată celular. Răspunsul imun la infecția cu M. leprae (patogen pentru lepră) depinde de imunitatea mediată celular, astfel încât aceste animale joacă un rol important în cercetarea lepră.

21 Care este rolul glandei timus în imunitate:'

Imunodeficiențe dobândite

O varietate de medicamente, cancere sau agenți infecțioși pot duce la imunodeficiențe dobândite. De exemplu, boala Hodgkin (un tip de cancer) scade răspunsul mediat de celule. Mulți virusuri sunt capabili să infecteze și să omoare limfocitele, scăzând răspunsul imun. Îndepărtarea splinei scade imunitatea umorală. Tabelul 19.4 rezumă câteva dintre cele mai cunoscute afecțiuni de deficiență imună, inclusiv SIDA.

Caz clinic

Fara celule T. Malik nu are un sistem imunitar eficient. Sângele transfuzat conținea limfocite competente din punct de vedere imunologic, inclusiv celulele T. Un sistem imunitar normal ar fi neutralizat aceste celule. În cazul lui Malik, limfocitele transfuzate l-au văzut pe Malik ca un nonselt și un... .*■ • •

celulele sale, ceea ce înseamnă că a dezvoltat boala grefă contra gazdă (GVI ID). În această condiție, celulele T transfuzate recunosc și atacă celulele nonself din noua gazdă. Această recunoaștere necesită ca celulele T să se atașeze de un receptor de celule T și de un coreceptor cum ar fi CD3. Când 1 > c se atașează de complexul receptor CD3, este stimulat să prolifereze și atacă antigenul. Un anticorp monoclonal, muromonab-CD3 (Mab-CD3), este adesea folosit pentru a trata respingerea țesutului imunologic.

Ce rol joacă anticorpul monoclonal în recuperarea lui Malik? (Sugestie: vezi capitolul 18.)

TABELUL 1 9.4 Imunodeficiențe

Comentarii

Permite cancerul și bolile bacteriene, virale, fungice și protozoare; cauzate de infectia HIV

Afectează aproximativ 1 din 700, provocând frecvente infecții ale mucoasei; cauza specifică incertă

Absența imunității mediate celular; de obicei fatal în copilărie din cauza pneumoniei Pneumocystis sau a infecțiilor virale sau fungice; din cauza eșecului de dezvoltare a timusului în embrion

Sindromul Wiskott-Aldrich

Agammaglobulinemie infantilă legată de X (Bruton).

B, celule T (puține trombocite în sânge, celule T anormale)

celule B (scăderea imunoglobulinelor)

Infecții frecvente cu viruși, ciuperci, protozoare; eczemă, coagulare defectuoasă a sângelui; provoacă de obicei moartea în copilărie; moștenit pe cromozomul X

Infecții bacteriene extracelulare frecvente; afectează aproximativ 1 din 200.000; prima tulburare de imunodeficiență recunoscută (1952); moștenit pe cromozomul X

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Este SIDA o imunodeficiență dobândită sau congenitală? 19 22

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

19-23 Dați două exemple despre cum apar bolile infecțioase.

19-24 Explicați atașarea HIV la o celulă gazdă.

19-25 Enumerați două moduri prin care HIV evită anticorpii gazdei.

19-26 Descrieți etapele infecției cu HIV.

19-27 Descrieți efectele infecției cu HIV asupra sistemului imunitar.

19-28 Descrieți modul în care este diagnosticată infecția cu HIV.

19-29 Enumeraţi căile de transmitere a HIV.

19-30 Identificaţi modelele geografice de transmitere a HIV.

19-31 Enumerați metodele actuale de prevenire și tratare a infecției cu HIV. În 1981, în zona Los Angeles a apărut un grup de cazuri de pneumonie cu Pneumocystis (vezi pagina 20). „Aceasta boală extrem de rară a apărut de obicei doar la persoanele imunodeprimate. Cercetătorii au corelat curând apariția acestei boli cu o incidență neobișnuită a unei forme rare de cancer de piele și vasele de sânge numită sarcom Kaposi. „Persoanele afectate erau toți tineri homosexuali și toți prezentau o pierdere a funcției imunitare. Până în 1983, agentul patogen care provoacă pierderea funcției imune a fost identificat ca un virus care infectează selectiv celulele T helper. „Virusul său este acum cunoscut sub numele de virus al imunodeficienței umane sau HIV (vezi Figura Minciună, pagina 5).

Originea SIDA

Acum se crede că HIV a apărut ca urmare a mutației unui virus care fusese endemic în fauna sălbatică din unele zone din Africa centrală. Studiile genetice ale virusului au condus la concluzia că IIIV-2 (un tip de IIIV care este slab contagios și nu se găsește adesea în afara Africii de Vest) este o mutație a virusului imunodeficienței simiane (SIV). Maimuțele Mangabey din vestul Africii sunt infectate în mod natural și inofensiv cu acest SIV1. Mai recent, studiile arată că HIV-1 (HIV-ul primar găsit în întreaga lume la oameni) este legat genetic de un alt SIV care este purtat de cimpanzeii din Africa centrală.

Cu toate acestea, HIV-1 se răspândise probabil în rândul populației umane din vestul și centrul Africii cu mult înainte ca SIDA (etapa finală a unei infecții cu HIV) să fie identificată ca o boală. Se pare că infecțiile cu SIV la animale au trecut în populația umană cunoscută că mănâncă animale sălbatice fără vânat (carne de tufiș). Acum se consideră probabil că acest transfer de la cimpanzei la oameni a avut loc în jurul anului 1908 – cu o gamă cuprinsă între

1884 și 1924. „E posibil ca boala să fi mocnit fără preaviz, atâta timp cât transmiterea a fost limitată la satele mici unde ratele de promiscuitate sexuală erau scăzute. „Virusul nu ar fi putut să-și ucidă sau să-și invalideze gazdele rapid; altfel nu s-ar fi putut menţine în populaţia satului. Odată cu sfârșitul brusc al colonialismului european, structura socială a Africii subsahariane a fost perturbată. „Populaţia s-a urbanizat, o schimbare care a fost asociată cu creșterea promiscuității sexuale – în special cu o creștere a prostituției – și cu creșterea transportului. „Cel mai timpuriu caz documentat de SIDA este cel al unui pacient din Leopoldville, Congo Belgian (acum Kinshasa, Republica Democrată Congo). „Omul său a murit în 1959, iar mostrele de sânge conservate conţin anticorpi împotriva HIV. În lumea occidentală, primul caz confirmat de SIDA a fost moartea unui marinar norvegian în 1976, care probabil a fost infectat în 1961 sau 1962 de contacte din Africa de Vest.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

P* Pe ce continent a apărut virusul HIV-1? 19-23

Infecția HIV

Una dintre cele mai comune concepții greșite este că infecția cu HIV este sinonimă cu SIDA. SIDA denotă doar stadiul final al unei infecții lungi.

Structura HIV

HIV, din genul Lentivirus, este un retrovirus (vezi Figura 13.19, pagina 391). Are două catene identice de ARN, enzima transcriptaza inversă și un înveliș de fosfolipide (Figura 19.13). Plicul are vârfuri de glicoproteine numite gp!20 (notația pentru o glicoproteină cu o greutate moleculară de 120.000).

Infecțiozitatea și patogenitatea HIV

Aici există o asociere puternică între infecția cu HIV și sistemul imunitar. HIV este adesea răspândit de celulele dendritice, care preiau virusul și îl transportă către organele limfoide. Acolo intră în contact cu celulele sistemului imunitar, în special cu celulele I activate, și stimulează un răspuns imunitar puternic inițial.

Pentru a fi infecțios, HIV trebuie să treacă prin pașii de atașare, fuziune și intrare într-un mod similar cu cel prezentat în Figura 13.14 la pagina 386 și Figura 19.13. Atașarea la celula țintă depinde de vârful de glicoproteină (gpl20) care se combină cu receptorul CD4. Aproximativ 65.000 dintre acești receptori se găsesc pe fiecare celulă CD4 T helper, care este ținta principală a infecției cu HIV. Anumiți coreceptori sunt, de asemenea, necesari. „Cei doi cei mai cunoscuți coreceptori de chemokine sunt numiți CCR5 și CXCRL* Macrofagele și monocitele (pagina 456) poartă, de asemenea, molecule CD4. (Multe celule care nu exprimă molecula CD4 se pot infecta, de asemenea, un indiciu că alți receptori pot servi și pentru infectarea cu HIV.)

În celula gazdă, ARN-ul viral este eliberat și transcris în ADN de către enzima transcriptază inversă. Acest ADN viral

•'Această nomenclatură se bazează pe secvența de început de aminoacizi din aceste pro terne. Termenul CCR5 indică faptul că secvența de început constă din cisteine, deci CC. „Litera R este o convenție care reprezintă echilibrul moleculei proteice, iar numărul este pentru identificare. Dacă un alt aminoacid este localizat între primele două cisteine, acest lucru este arătat în denumire - de exemplu, CXCR I

Structura HIV și infecția unui plafon T CD4*. Spike-ul de glicoproteină gp120 de pe membrană se atașează la un receptor de pe celula CD4^. Glicoproteina transmembranară gp41 facilitează probabil fuziunea prin atașarea la un receptor de fuziune propus pe celula CD4*-.

Un atașament. Spicul gp120 se atașează la un receptor și la un coreceptor CCR5 sau CXCR4 de pe celulă.

@ Fuziune. Gp41 participă la fuziunea HIV cu celula.

O Intrare. În urma fuziunii cu celula, se creează un por de intrare. După intrare, învelișul viral rămâne în urmă, iar HIV se dezlipește, eliberând miezul de ARN (vezi Figura 19.14b) pentru dirijarea sintezei noului

Figura 19.13 Structura HIV și atașarea la receptorii de pe celula T țintă. 21 De ce HIV infectează preferenţial celulele CD4+?

HIV descendent

(bi Infecție activă. Provirusul este activat, permițându-i să controleze sinteza noilor virusuri, care sunt muguri din celula gazdă. Asamblarea finală are loc la membrana celulară, preluând proteinele învelișului viral ca mugurii virali din celulă.

Figura 19.14 Infecția HIV latentă și activă în celulele T CD4.

21 Ce este o infecție latentă?

apoi se integrează în ADN-ul cromozomial al celulei gazdă. ADN-ul poate controla producerea unei infecții active în care virusuri noi apar din celula gazdă, așa cum se arată în Figura 19.14b.

Alternativ, acest ADN integrat poate să nu producă HIV nou, dar rămâne ascuns în cromozomul celulei gazdă ca provirus (Figura 19.14a și Figura 19.15a). HIV produs de o celulă gazdă nu este neapărat eliberat din celulă, dar poate rămâne ca virioni latenți în vacuolele din interiorul celulei (Figura 19.15b). De fapt, un subset de celule infectate cu HIV, în loc să fie ucise, devin celule T cu memorie cu viață lungă, în care rezervorul de HIV latent poate persista decenii. Această capacitate a virusului de a rămâne ca provirus sau virus latent în celulele gazdă îl adăpostește de sistemul imunitar. O altă modalitate prin care HIV se sustrage sistemului imunitar este fuziunea celulă-celulă, prin care virusul trece de la o celulă infectată la o celulă adiacentă neinfectată.

Virusul se sustrage, de asemenea, de apărarea imună, suferind modificări antigenice rapide. Retrovirusurile, cu pasul enzimei transcriptază inversă, au o rată mare de mutație în comparație cu virusurile ADN. De asemenea, le lipsește capacitatea corectivă de „corectură” a virusurilor ADN. Ca rezultat, o mutație este probabil introdusă în fiecare poziție din genomul HIV de multe ori în fiecare zi la o persoană infectată. Aceasta poate echivala cu o

acumulare de 1 milion de variante ale virusului la o persoană asimptomatică și 100 de milioane de variante în fazele finale ale infecției. Aceste cifre dramatice ilustrează potențialele probleme ale rezistenței la medicamente și obstacolele în calea dezvoltării vaccinurilor și a testelor de diagnostic.

Cladele (subtipurile) HIV

La nivel mondial, genomul HIV începe să se separe în grupări distincte. Pe baza secvențierii genomilor virali, există în prezent trei grupuri HIV-1 numite M (principal), O (outlier) și N (non-M sau rion-O). Aceste grupări reflectă probabil evenimente independente de origine - grupurile M și N sunt legate de cimpanzei, iar grupul O ar putea avea originea în gorile. În cadrul grupului M, care este cauza a peste 95% din infecțiile HIV globale, există în prezent 13 clade recunoscute (greacă pentru ramuri; desemnate cu litere precum A. B, C. Acest lucru este complicat de subsubtipuri, precum Al, A2 etc.). Cel mai răspândit în lume este clada C (India, estul și sudul Africii). În Asia de Sud-Est, clada predominantă este E, (dar denumită acum CRF-01AE). În America de Nord și de Sud și Europa, clada B este cea mai răspândită.

Etapele infectiei cu HIV

„Progresul infecției cu HIV la adulți poate fi împărțit în trei faze clinice (Figura 19.16):

Faza 1 Numărul de molecule de ARN viral pe mililitru de plasmă sanguină poate ajunge la mai mult de 10 milioane în prima săptămână sau cam asa ceva. Miliarde de celule T CD4 pot fi infectate în câteva săptămâni. Răspunsurile imune și mai puține celule neinfectate pentru a viza numărul viral epuizat din plasma sanguină brusc în câteva săptămâni. „Infecția poate fi asimptomatică sau poate provoca limfadenopatie (ganglioni limfatici umflați).

Faza 2 - Numărul de celule T CD4 scade constant. Replicarea HIV continuă, dar la un nivel relativ scăzut, probabil controlată de celulele T CD8 (vezi pagina 493 din capitolul 17) și apare în principal în țesutul limfatic. Doar relativ puține celule infectate eliberează IIIV, deși multe pot conține viruși în formă latentă sau provială. Există puține simptome grave ale bolii, dar o scădere a răspunsului imun poate deveni evidentă după aspect

Progresia infectiei cu HIV

Înțelegerea modului în care infecția HIV progresează la o gazdă este esențială pentru înțelegerea diagnosticului, transmiterii și prevenirii acestei pandemii. Deși nu există nici un tratament, consultați informațiile de mai jos despre tratamentele medicamentoase.

Limfadenopatie asimptomatică sau cronică Simptomatică; devreme

1200

1100

1000

900

800

700

600

500

400

300

12

11

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

Llooci plasma H1V/P.NA (milioane de copii/mi)

3 61 2 3 4 5 6 7 8 9 j 10

mo mo Ani (pentru cineva care nu nivelurile HIV din sânge cresc cu cât

primind medicamente anti-HIV) sistemul imunitar se defectează.

CONCEPTE-CHEIE

Populația de celule T CD4’ Populația HIV din sânge HIV progresează pe măsură ce distruge celulele T esențiale pentru apărarea organismului împotriva bolilor infecțioase și cancerului.

SIDA este etapa finală a acestei infecții progresive.

de infecții persistente cu drojdia Candida albicans, care pot apărea în gură, gât sau vagin. Alte afecțiuni pot include febră și diaree persistentă. Poate apărea leucoplazia orală (pete albicioase pe mucoasa bucală), care rezultă din reactivarea virusurilor Epstein-Barr latente, zona zoster și alte indicii de scădere a imunității.

Faza 3 (apare SIDA clinică. Numărul de celule T CD4 este sub 350 de celule/pl (200 de celule/pl definește SIDA). Apar afecțiuni importante ale indicatorului de SIDA, cum ar fi infecții cu C. albicans ale bronhiilor, traheei sau plămânilor; infecții oculare cu citomegalovirus; tuberculoză; pneumonie și pneumocystixos; sarcomul lui Kaposi.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) clasifică progresul infecțiilor cu HIV pe baza populațiilor de celule T. „Scopul este, în primul rând, de a oferi îndrumări pentru tratament, cum ar fi când să se administreze anumite medicamente. „Populația normală a unui individ sănătos este de 800 până la 1000 de celule T CD4/pl. În Statele Unite, un număr sub 350 celule/pl este un indicator pentru inițierea terapiei cu medicamente retrovirale, iar un număr sub 200 celule/pl este considerat diagnostic pentru SIDA.

„Progresia de la infecția inițială cu HIV la SIDA durează de obicei aproximativ 10 ani la adulți. „Figura lui este tipică în țările industrializate; în Africa, este adesea aproximativ jumătate din aceasta. Războiul celhi lar la o scară imensă are loc în acest timp. Cel puțin 100 de miliarde de HI V sunt generate în fiecare zi, fiecare având un timp de înjumătățire remarcabil de scurt de aproximativ 6 ore. Acești viruși trebuie să fie curățați de apărarea organismului, care include anticorpi, CTL și macrofage. Aproape toate HI V, cel puțin 99%, sunt produse de celulele T CD4' infectate, care supraviețuiesc doar aproximativ 2 zile (celulele T trăiesc în mod normal câțiva ani). În fiecare zi, în medie, sunt produse aproximativ 2 miliarde de celule T CD4 în încercarea de a compensa pierderile. În timp, însă, există o pierdere netă zilnică de cel puțin 20 de milioane de celule T CD4, unul dintre principalii markeri ai progresiei infecției cu HIV. „Cele mai recente studii arată că scăderea celulelor T CD4 nu se datorează în întregime distrugerii virale directe a celulelor; mai degrabă, este cauzată în primul rând de durata de viață scurtă a celulelor și de eșecul organismului de a compensa prin creșterea producției de celule T de înlocuire.

Rezistența la infecția cu HIV

O caracteristică a infecției cu HIV este că virusul proliferează în ciuda eforturilor sistemului imunitar umoral și celular. După cum se arată în Figura 19.16, infecția cu HIV stimulează un răspuns imun inițial puternic și destul de eficient. La câteva luni după infectare, nivelul virusului scade foarte mult. „Cel mai important factor în acest sens este probabil CTL-urile (celulele T CD8). Anticorpii neutralizanți nu apar până când viremia a depășit apogeul și modificările genetice rapide ale virusului scad eficacitatea anticorpilor, dar CTL-urile continuă să suprime numărul viral. Cu toate acestea, odată ce infecția cu HIV este stabilită, ea devine necruțător progresivă la aproape toți pacienții. „Acest lucru se datorează în mare parte faptului că HIV stabilește un grup de celule T CD4 infectate latent devreme și aproape niciun pacient nu îndepărtează complet infecția. „Acest rezervor nu este eradicat

CHAF ER 19 Tulburări asociate cu sistemul imunitar 549 chiar și atunci când terapia antivirală reduce viremia la niveluri nedetectabile (mai puțin de 50 de molecule pe mililitru). Stabilirea unei infecții latente contrastează cu aproape toate celelalte infecții virale și reprezintă o provocare pentru orice vaccin.

Supraviețuirea cu infecția HIV

Infecția cu HIV devastează sistemul imunitar, care apoi este incapabil să răspundă eficient la agenții patogeni. „Bolile sau afecțiunile asociate cel mai frecvent cu infecția HIV și SIDA sunt rezumate în Tabelul 19.5. Succesul în tratarea acestor afecțiuni a prelungit viața multor persoane infectate cu I IIV.

Vârsta persoanei infectate poate fi, de asemenea, un factor important. Adulții în vârstă sunt mai puțin capabili să înlocuiască populațiile de celule T CD4. Sugarii și copiii mai mici au un sistem imunitar care nu este complet dezvoltat. Sunt mult mai sensibili la infecții oportuniste.

Copiii născuți din mame pozitive cu IIIV nu sunt întotdeauna infectați - de fapt, doar aproximativ 20% sunt infectați. Copiii care sunt cel mai grav infectați supraviețuiesc mai puțin de 18 luni.

Populație expusă, dar neinfectată Anumite persoane cu risc ridicat sunt expuse în mod repetat la HIV, dar rămân libere de infecție. HIV pătrunde în primul rând în celule prin atașarea mai întâi la receptorul CD4 (vezi Figura 19.13) și apoi legându-se de coreceptori cum ar fi CCR>. Aproximativ 1-3% din populațiile lumii occidentale nu au o genă pentru CCR5 și, prin urmare, sunt foarte rezistente la infecțiile cu HIV.

Rolul CCR5 în rezistența naturală a condus la cercetarea medicamentelor care blochează receptorul.

Sunt în curs de desfășurare experimente pentru utilizarea terapiei genice pentru a trata SIDA prin înlocuirea populației de celule T a pacientului cu celule T care nu sunt susceptibile la infecție. „Pasul inițial este de a elimina unele celule T de la pacienți și de a le modifica prin ștergerea CCR5. În cele din urmă, celulele T cu CCR5, pe care HIV le poate infecta, ar fi înlocuite cu celule T care nu au CCR5, care nu sunt susceptibile la infecție. Aceste populații de celule modificate ar fi apoi multiplicate și infuzate înapoi la pacienți. În grupul mic de pacienți în care acest lucru este testat, există dovezi încurajatoare că numărul acestor celule modificate crește lent în fluxul sanguin al pacientului.

O altă explicație pentru rezistența la HIV la populațiile fără gena CCR5 este că alți factori genetici și ai sistemului imunitar, cum ar fi CTL-urile mai eficiente, conferă protecție împotriva infecției.

Supraviețuitori pe termen lung (neprogresori pe termen lung) Ocazional, aproximativ 1 din 300, anumite persoane netratate terapeutic care au fost infectate cu HIV de mai mult de 10, și chiar atât timp cât 30 de ani, nu au evoluat spre SIDA.

Majoritatea acestor pacienți au o încărcătură virală plasmatică și un număr de celule CD4+ ceva mai mic, deși în aproximativ 4% din cazuri numărul de celule CD4+ este normal. Alți indivizi, cu puțin sau deloc virus detectabil în sângele moștenitor, sunt considerați un subgrup separat – controlori de elită.

S-a stabilit acum că acești indivizi au CTL-uri cu puteri neobișnuite care sunt capabile să distrugă viruși cu mutații rapide, cum ar fi HIV. Acești supraviețuitori pe termen lung prezintă un interes excepțional, deoarece ar putea oferi informații despre tratamentele tuturor persoanelor infectate cu HIV.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care este receptorul primar de pe celulele gazdă de care se atașează HIV? 19-24

Ar putea un anticorp împotriva învelișului HIV să reacționeze cu un provirus? 19-25

jX Un număr de celule T CD4 + de 300/pl ar fi diagnostic de SIDA? 19-26 jX Care celule ale sistemului imunitar sunt ținta principală a unei infecții cu HIV? 19-27

Metode de diagnosticare

CDC recomandă acum screening-ul de rutină pentru infecțiile cu HIV în mai multe circumstanțe, în special la pacienții care încep tratament pentru tuberculoză și la pacienții care caută tratament pentru infecții cu transmitere sexuală. Procedura standard pentru detectarea anticorpilor HIV a fost un test ELISA (vezi Figura 18.14, pagina 523), care este considerat cel mai sensibil. Există acum câteva teste relativ ieftine, rapide (10 până la 20 minute) disponibile pentru screening-ul HIV, care sunt deosebit de utile în clinicile de îngrijire urgentă și departamentele de urgență, precum și în țările în curs de dezvoltare, cu resurse sărace. Testele folosesc cantități de sânge în urină sau înțepături, iar testul OraQuick poate folosi chiar și un tampon de lichid. Unele dintre aceste teste pot fi utilizate pentru testarea la domiciliu. Se estimează că 25% dintre americanii seropozitivi nu își dau seama că sunt infectați; această lipsă de cunoștințe alimentează răspândirea bolii. Testul de screening de rutină ieftin și rapid ar trebui să fie valoros pentru a schimba acest lucru.

Testele de screening pozitive pentru anticorpi trebuie confirmate prin teste suplimentare, de obicei prin testul Western blot (vezi Figura 10.12, pagina 288).

O problemă cu testarea tipului de anticorpi este intervalul de timp dintre infecție și apariția anticorpilor detectabili sau seroconversia. Acest interval, care poate fi de până la 3 luni, este ilustrat în Figura 19.16, unde seroconversia urmează numărul maxim de viruși în circulație. Din cauza acestei întârzieri, beneficiarul unui transplant de organ sau al unei transfuzii de sânge se poate infecta cu HIV chiar dacă testele de anticorpi nu au arătat prezența virusului. Îmbunătățirile în testare au redus treptat fereastra la 21 până la 25 de zile.

O alternativă la testul de confirmare Western blot a primit aprobarea FDA. În loc de anticorpi, testul APTIMA detectează ARN-ul virusului HIV-1 și este mai ușor de citit decât testul Western blot. Acest test poate fi folosit și pentru a detecta infecțiile precoce cu Hl V, înainte de apariția anticorpilor. Sensibilitatea sa este comparabilă cu testele utilizate pentru a măsura încărcătura virală plasmatică (PVL) în sângele pacienților și pentru a monitoriza tratamentul și progresia SIDA. Testele PVL convenționale care detectează ARN viral utilizează metode precum Pt)R (vezi pagina 249) sau hibridizarea acidului nucleic (vezi pagina 296), sunt costisitoare și necesită 2 sau 3 zile pentru a fi finalizate. ARN-ul viral poate fi detectat în 7 până la 10 zile și, mai puțin sigur, în 2 până la 4 zile. Pentru a asigura siguranța aprovizionării cu sânge cât mai mult posibil, Crucea Roșie Americană a introdus testarea pentru anticorpii anti HIV și testarea hibridizării acizilor nucleici pentru virusul IIIV (vezi caseta de la pagina 733).

Testele care detectează ARN viral sunt singura opțiune în timpul infecției primare, înainte de apariția anticorpilor, și la sugarii mamelor infectate cu HIV care au anticorpi materni circulanți care interferează cu testele convenționale pentru detectarea anticorpilor.

O atenție de reținut în testarea HIV este că testele actuale ar putea să nu detecteze în mod fiabil toate nenumăratele variante ale HIV cu mutații rapide, în special subtipurile care nu sunt prezente în mod normal într-o populație. În plus, testele PVL prelevează numai virionii care circulă în sânge, ceea ce este foarte scăzut în comparație cu câteva sute de miliarde de celule infectate cu HIV.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce formă de acid nucleic este detectată într-un test PVL pentru HIV? 19-28

Transmiterea HIV

Transmiterea HIV necesită transferul sau contactul direct cu fluidele corporale infectate. „Cel mai important dintre acestea este sângele, care conține 1000 până la 100.000 de viruși infecțioși pe mililitru, și materialul seminal, care conține aproximativ 10 până la 50 de viruși pe mililitru. „Virușii sunt adesea localizați în celulele acestor fluide, în special în macrofage. HIV poate supraviețui mai mult de 1,5 zile în interiorul unei celule, dar numai aproximativ 6 ore în afara unei celule.

Căile de transmitere a HIV includ contactul sexual intim, laptele matern, infecția transplacentară a fătului, ace contaminate cu sânge, transplantul de organe, inseminarea artificială și transfuzia de sânge. Riscul pentru personalul medical poate fi mai mare. De exemplu, riscul de infecție de la rănirea cu ac este de 3 din 1000, sau 0,3%. Ca măsură de precauție, lucrătorii din domeniul sănătății ar trebui să fie vaccinați împotriva VHB. Evitarea expunerii este prima linie de apărare a lucrătorilor din domeniul sănătății împotriva HIV. „CDC a dezvoltat strategia de a urma măsuri de precauție universale în toate instituțiile de îngrijire a sănătății. Probabil cea mai periculoasă formă de contact sexual este actul sexual anal-receptiv. „Aceste țesuturi sunt mult mai vulnerabile la transmiterea organismelor bolii. Actul sexual vaginal este mult mai probabil să transmită HIV de la bărbat la femeie decât

invers, iar transmiterea în orice mod este mult mai mare atunci când sunt prezente leziuni genitale. Deși rară, transmiterea poate avea loc prin contact genital oral.

HIV nu se transmite prin insecte sau prin contact obișnuit, cum ar fi îmbrățișarea sau împărțirea articolelor de uz casnic. Saliva conține în general mai puțin de 1 virus pe mililitru, iar sărutul nu este cunoscut pentru a transmite virusul. În țările dezvoltate, transmiterea prin transfuzie este puțin probabilă, deoarece sângele este testat pentru HIV sau anticorpi HIV. Cu toate acestea, va exista întotdeauna un mic risc, așa cum am discutat mai devreme.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care este considerată cea mai periculoasă formă de contact sexual pentru transmiterea HIV? 19 -29

SIDA la nivel mondial

Aproximativ 33 de milioane de oameni sunt infectați și trăiesc cu HIV în prezent (Figura 19.17). Se estimează că 67% dintre acestea se află în Africa sub-sahariană; prevalența la adulți (cu vârste între 15 și 49 de ani) este de aproximativ 5,2% din populație. Asia de Sud și de Sud-Est, cu populațiile lor dense, are, de asemenea, un număr mare de cazuri, estimat la 3,8 milioane, deși prevalența la adulți este de doar aproximativ 0,396. Pe măsură ce boala se stabilește în populațiile uriașe din China și India, incidența HIV ar putea depăși mai mult de 1 milion de cazuri noi pe an. Europa de Est, Rusia și Asia Centrală sunt, de asemenea, zone care raportează o creștere abruptă a infecțiilor cu HIV. În Europa de Vest și în Statele Unite, mortalitatea din cauza SIDA a scăzut din cauza disponibilității medicamentelor antivirale eficiente (vezi Figura 14.4 la pagina 408).

La începutul pandemiei IIIV/SIDA, transmiterea în Statele Unite și Europa a fost cel mai frecvent prin activitatea homosexuală masculină și prin consumul de droguri injectabile. Acești factori sunt încă foarte importanți în lumea occidentală, în special în America de Nord și de Sud și în Europa. În prezent, o treime din toate infecțiile cu HIV din Europa de Est și Asia Centrală și de Sud-Est sunt cauzate de consumul de droguri injectabile. Aceste infecții sunt, de asemenea, importante ca o punte care duce la alte forme de transmitere. La nivel mondial, transmiterea heterosexuală este predominantă (aproximativ 85%), în special în părțile mai puțin dezvoltate ale lumii, cum ar fi centrul pandemiei din Africa sub-sahariană. O caracteristică a pandemiei în ultima vreme a fost procentul tot mai mare de femei infectate (aproximativ 4296 în întreaga lume, majoritatea trăind în Africa subsahariană), cu transmitere asociată de la mamă la copil. Cele mai multe dintre aceste cazuri sunt femei tinere infectate de bărbați în vârstă.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care este modul cel mai comun, la nivel mondial, prin care

HIV se transmite? 19 30

Prevenirea și tratarea SIDA

În prezent, pentru cea mai mare parte a lumii, singurul mijloc practic de control este reducerea la minimum a transmisiei. Acest lucru necesită programe educaționale care să promoveze utilizarea prezervativelor, precum și să descurajeze promiscuitatea sexuală. În anumite culturi, în special în Africa sub-sahariană, femeile sunt frecvent expuse sexual la HIV și au un control foarte limitat. Se speră că un gel vaginal care conține un microbicid eficient (vezi pagina 553) va deveni disponibil pe scară largă.

În țările subdezvoltate, sângele contaminat este o sursă comună de infecție și sunt necesare programe pentru a încuraja

EUROPA DE EST &
ASIA CENTRALA
WES?S0PE fflttttmmm
j „tȚttTT" vv ' 1,4 milioane

820.J00 �>

AFRICA DE NORD &

ORIENTUL MIJLOCIU
ffi'L A
460.000

AMERICA LATINA tttîtttî > fffffitî f 1,4 milioane z

AFRICA SUBSAHARIANĂ

wmiiWWfMMW

4,1 milioane

AUSTRALIA.

NOUA ZELANDA
& OCEANIA

L 57.000 .

•Estimările sunt că India are acum aproximativ 2,4 milioane de cazuri; Se estimează că China are mai puțin de 1 milion de cazuri.

Figura 19.17 Distribuția infecției cu HIV și a SIDA în regiunile lumii. Fiecare cifră reprezintă 100.000 de persoane care trăiesc cu infecție HIV sau SIDA.

Sursa: UNAIDS; Organizația Mondială a Sănătății.

[•j Unde credeți că ar fi disponibile cele mai precise cifre?

utilizarea numai a acelor sterile. Consumatorii de droguri injectabile tind să aibă o rată ridicată de infecții cu HIV. Spitalele din țările subdezvoltate trebuie să refolosească acele din motive economice, iar resterilizarea este dificilă.

În țările dezvoltate, disponibilitatea medicamentelor a schimbat HIV dintr-o boală aproape sigur fatală într-o boală cronică. Este adesea trecut cu vederea, însă, că medicamentele disponibile nu sunt un remediu. De asemenea, aceste îmbunătățiri în gestionarea infecției cu HIV au dus, din păcate, la o atitudine relaxată față de practicile sexuale mai sigure, ceea ce a compensat o mare parte din valoarea tratamentelor.

Vaccinuri HIV

Deși medicamentele au prelungit viața a milioane de persoane infectate cu HIV, ele au avut un efect redus asupra pandemiei în general. În cele din urmă, pentru a depăși SIDA, se pare că va necesita un vaccin, care poate fi la câteva decenii și poate nici măcar nu este posibil. În toate milioanele de infecții cu HIV din întreaga lume, nu a existat un singur caz cunoscut în care sistemul imunitar să fi eradicat virusul. Obstacolele în calea dezvoltării unui vaccin pentru HIV s-au dovedit formidabile; peisajul este acum plin de teste de vaccinuri nereușite. De exemplu, o complicație practică este că nu există un model de imunitate naturală de imitat, iar utilizarea virușilor atenuați este o opțiune prea periculoasă. Cercetarea este, de asemenea, împiedicată de lipsa unui mic animal de cercetare ieftin. Este probabil să fie necesară o abordare fundamentală diferită a dezvoltării vaccinurilor.

Cercetătorii au ajuns la concluzia că trebuie să știm mai multe despre mecanismele de bază prin care organismul recunoaște virusurile ret ro. Retrovirușii se integrează rapid în ADN-ul celulei gazdă, rămânând latenți și practic invizibili pentru sistemul imunitar, acești viruși au și o rată mare de mutație; chiar și în cursul unei infecții, apar numeroase variante

mutaționale ale virusului. De asemenea, virusul a dezvoltat* clade care diferă substanțial de la o zonă geografică la alta și fiecare ar necesita probabil un vaccin adecvat.

În mod ideal, un vaccin ar produce anticorpi care previn infecția. În infecțiile naturale cu HIV, anticorpii neutralizanți se dezvoltă destul de lent, apărând la aproximativ 2 luni după transmitere. Până în momentul în care sistemul imunitar produce un număr eficient de acești anticorpi, proteina țintă a anvelopei Hl a suferit mutații și eluda neutralizarea. Un vaccin de succes ar trebui să inducă imunitatea înainte ca rezervoarele de v latent să fie stabilite (vezi Figura 19.15), care poate apărea în decurs de 5 până la 10 zile de la infectare. De fapt, o țintă potențială pentru vaccinare ar putea fi prevenirea sau reglarea latenței. De asemenea, ar trebui să stimuleze producția de CTL care sunt mai eficiente decât cele produse de obicei ca răspuns la o infecție naturală. În cele din urmă,1 un vaccin ar trebui să fie accesibil în regiunile lumii în care subzistența economică este adesea marginală. Una peste alta, dezvoltarea unui vaccin HIV este o sarcină dificilă.

Unii experți cred că un vaccin HIV suboptimal ar fi util chiar dacă nu ar produce „imunitate de sterilizare” caracteristică vaccinurilor împotriva variolei sau rujeolei. Un astfel de vaccin suboptimal, chiar dacă se reduce la prevenirea infecției, ar asigura controlul imun parțial al replicării virale după infecție. Acest lucru ar putea minimiza transmiterea și chiar permite sistemului imunitar al organismului, în special CTL-urilor imunității mediate celular, să facă față infecției. Cu siguranță, nu toate infecțiile cu HIV duc la SIDA, așa că în aceste cazuri s-ar părea că apărarea imunitară a organismului a funcționat cu succes. De asemenea, existența controlorilor de elită, care au CTL-uri deosebit de eficiente, care stopează progresia spre SIDA de zeci de ani, este considerată un semn de speranță că ar putea fi posibil un fel de vaccin.

Chimioterapia

S-au făcut multe progrese în utilizarea chimioterapiei pentru a inhiba progresia infecțiilor cu HIV. Din cauza numărului tot mai mare de medicamente (această discuție despre chimioterapie identifică doar câteva) care controlează reproducerea virusului, cel puțin temporar, infecția cu HIV se află în stadiul în care poate fi considerată o boală cronică tratabilă - presupunând că tratamentul este accesibil. Obstacole majore în tratarea HIV, ca și în cazul dezvoltării unui vaccin, sunt rata mare de mutație care duce rapid la tulpini rezistente și persistența rezervoarelor virale latente. Dacă medicamentele eficiente sunt întrerupte sau întrerupte, virusul revine rapid.

Cercetările privind mecanismele de reproducere ale HIV au crescut numărul de ținte potențiale pentru intervenția chimică.

Inhibitori de revers transcriptază „Prima țintă a medicamentelor anti HIV a fost enzima revers transcriptaza (pagina 390), o enzimă care nu este prezentă în celulele umane. De fapt, termenul antiretroviral implică în prezent că un medicament este utilizat pentru a trata infecțiile cu HIV. Acești inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (NRTI) sunt analogi ai nucleozidelor și provoacă terminarea ADN-ului

viral prin inhibare competitivă (pagina 576). Există și alte medicamente care inhibă transcripția inversă, dar nu sunt analogi ai acizilor nucleici; aceștia sunt așa-numiții inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (NNRTI). Rata de reproducere rapidă și apariția frecventă a mutațiilor rezistente la medicamente dictează că trebuie utilizate mai multe medicamente, administrate simultan. Tratamentul actual este denumit terapie antiretrovială foarte activă (HAART). Această terapie constă în administrarea de combinații de medicamente. Pacienților li se cere adesea să ia până la 40 de pastile pe zi într-un program complex. Chiar și așa, este posibil să apară tulpini rezistente ale virusului. După cum a spus un om de știință, rezistența la medicamente la HIV este determinată de presiuni selective pe care Darwin nu și le-a imaginat niciodată. „Majoritatea pacienților cu SIDA din Statele Unite primesc terapie cu mai multe medicamente pentru a minimiza supraviețuirea tulpinilor rezistente. Medicamentele sunt de obicei combinate într-o singură pastilă pentru a simplifica administrarea. Exemple sunt Truvada, o combinație de tenofovir și enitricitabrin (ambele INRT) sau Atripla, o combinație a acestor două medicamente plus efavirenz (un NNRTT). De asemenea, experiența a arătat că eliminarea tuturor virusurilor în formă latentă din țesutul limfoid este deosebit de dificilă. Numărul HIV în circulație este adesea redus la mai puțin decât poate fi detectat, dar acest lucru nu este același lucru cu eradicarea.

Inhibitori de protează O a doua țintă enzimatică a HIV este proteazele. Proteazele efectuează procesul esențial de scindare a proteinelor precursoare virale lungi în proteine structurale mai mici, mature (cum ar fi proteinele capsidei) și proteine funcționale (cum ar fi enzimele esențiale). Cele mai multe dintre acestea se întâmplă pe măsură ce virusul înmugurează din membrana celulară și la scurt timp după aceea. Medicamente inhibitoare de protează, cum ar fi atazanavir. indinavir și saquinavir s-au dovedit deosebit de eficiente atunci când sunt combinate cu inhibitori ai revers transcriptazei.

Inhibitori de intrare în celule O țintă evidentă pentru anti HIV este intrarea virusului în celulă. Pentru ca infecția să apară, virusul trebuie să realizeze o serie de pași (vezi Figura 19.13). Trebuie să se atașeze de celule receptorii CD4, trebuie să aibă loc o interacțiune între vârful gpl20 de pe vn us și coreceptor (cum ar fi CCR5) și, în final, trebuie să existe o fuziune cu celula pentru a permite intrarea virală în celulă. Medicamentele care blochează acești pași sunt grupate ca inhibitori de intrare în celule; unele dintre medicamentele mai noi ale acestui grup vizează regiunea gp41 a anvelopei virale, ceea ce facilitează fuziunea. Un exemplu este enfuvirtida, care este scumpă și necesită injecții zilnice. Un alt inhibitor de intrare în celule este tnaraviroc, care blochează receptorul de chemokine CCR5 de care trebuie să se lege HIV.

Inhibitori de integrază După ce fuziunea a fost finalizată, transcrierea inversă din genomul ARN produce o versiune de ADNc dublu catenară a HIV, care intră în nucleu. În nucleu, complexul care conține ADNc trebuie integrat în cromozomul gazdă pentru

a forma provirusul HIV. Acest pas necesită o enzimă, HIV integraza, care este o țintă pentru medicamentele numite inhibitori de integrază. Raltegravir este un exemplu.

Există câteva alte ținte pentru care sunt dezvoltate medicamente. De exemplu, unii inhibitori de maturare afectează conversia unui precursor al proteinei capsidei în proteină capsidei matură, rezultând o capsidă aberantă care face virusul neinfectios. Alte medicamente potențiale sunt teterinele, care leagă virusul nou format de celulă, împiedicând eliberarea și răspândirea acestuia. Cercetările vor dezvălui probabil noi ținte și agenți chimioterapeutici care le afectează. Deosebit de importantă este necesitatea de a găsi medicamente care să poată eradica virusul în rezervoarele sale latente.

O aplicare cu succes a chimioterapiei a fost reducerea șanselor de transmitere a HIV de la o mamă infectată la nou-născutul ei. Administrarea chiar și a unui singur medicament NRT1 reduce foarte mult incidența. O altă aplicație promițătoare a chimioterapiei sunt studiile africane actuale ale unui gel vaginal care conține tenofovir, care a scăzut semnificativ ratele de infecție. Dacă se produce transmiterea, orice program de tratament ar trebui probabil să se concentreze pe eradicarea virusului în perioada de 5 până la 10 zile a fazei de eclipsă - înainte de stabilirea latenței.

Epidemia de SIDA și importanța cercetării științifice

„Epidemia de SIDA oferă o dovadă clară a valorii cercetării științifice de bază. Fără progresele biologiei moleculare din secolul trecut, nu am fi putut nici măcar să identificăm agentul cauzal al SIDA. Nu am fi fost capabili să dezvoltăm teste pentru screeningul sângelui donat, să identificăm punctele din ciclul de viață viral pentru care ar fi putut fi dezvoltate medicamente toxice selectiv și nici măcar să monitorizăm cursul infecției. În cea mai mare parte dintre noi, vom avea ocazia să asistăm la istoria medicală pe măsură ce lupta cu acest virus mortal și evaziv continuă.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Circumcizia îl face pe bărbat mai mult sau mai puțin probabil să dobândească

infecție cu HIV? 19-31

Caz clinic rezolvat

Odată ce starea de respingere autoimună este recunoscută, Malik este tratat cu succes cu Mab-CD3. Mab-CD3 leagă complexul receptor al celulelor T-CD3 de pe suprafața celulelor T circulante. Acest lucru împiedică celulele T să atace celulele gazdă. Malik primește, de asemenea, ciclosporină, care suprimă secrețiile de IL-2 - un mesager chimic esențial în discriminarea dintre sine și nevânzare. Dacă Malik ar fi fost diagnosticat cu sindromul DiGeorge înainte de transfuzie, sângele ar fi putut fi iradiat pentru a distruge celulele albe din sânge. Malik își revine după GVHD, dar în cele din urmă va avea nevoie de un transplant de timus.

Schița de studiu

e X TM

MasteringMICROBIOLC GY

Testați-vă înțelegerea cu chestionare, examinare a microbilor și un post-test de capitol la www.masteringmicrobiology.com.

Introducere (pag. 527)

Febra fânului, respingerea transplantului și autoimunitatea sunt exemple de reacții imune dăunătoare.

Imunosupresia este inhibarea sistemului imunitar.

Superantigenele activează mulți receptori de celule T care pot provoca răspunsuri adverse ale gazdei.

Hipersensibilitate (pag. 528-535)

Reacțiile de hipersensibilitate reprezintă răspunsuri imunologice la un antigen (alergen) care duc la deteriorarea țesuturilor mai degrabă decât la imunitate.

Reacțiile de hipersensibilitate apar atunci când o persoană a fost sensibilizată la un antigen.

Reacțiile de hipersensibilitate pot fi împărțite în patru clase: tipurile I, II și III sunt reacții imediate bazate pe imunitatea umorală, iar tipul IV este o reacție întârziată bazată pe imunitatea mediată celular.

Reacții de tip I (anafilactice) (pag. 528-531)

Reacțiile anafilactice implică producerea de anticorpi IgE care se leagă de mastocite și bazofile pentru a sensibiliza gazda.

Legarea a doi anticorpi IgE adiacenți la un antigen determină celula țintă să elibereze mediatori chimici, cum ar fi histamina, leucotrienele și prostaglandinele, care provoacă reacțiile alergice observate.

Anafilaxia sistemică se poate dezvolta în câteva minute după injectarea sau ingestia antigenului; aceasta poate duce la colaps circulator și moarte.

Anafilaxia localizată este exemplificată de urticarie, febra fânului și astm.

Testarea cutanată este utilă pentru a determina sensibilitatea la un antigen.

Desensibilizarea la un antigen poate fi realizată prin injecții repetate ale antigenului, ceea ce duce la formarea de anticorpi de blocare (IgG).

Reacții de tip II (citotoxice) (p. 532-534)

Reacțiile de tip II sunt mediate de anticorpi IgG sau IgM și de complement.

Anticorpii sunt direcționați către celule străine sau celule gazdă. Fixarea complementului poate duce la liza celulară. Macrofagele și alte celule pot deteriora, de asemenea, celulele acoperite cu anticorpi.

Sângele uman poate fi grupat în patru tipuri principale, desemnate A, B, AB și O.

Prezența sau absența a doi antigene carbohidrați desemnate

* A și B de pe suprafața globulelor roșii determină tipul de sânge al unei persoane.

Anticorpii care apar în mod natural sunt prezenți în ser împotriva antigenului AB opus.

Transfuziile de sânge incompatibile duc la liza mediată de complement a globulelor roșii donatoare.

zXaproximativ 85% din populația umană posedă un alt antigen de grup sanguin, denumit antigen Rh; aceste iridui sunt denumite Rh .

Absența acestui antigen la anumiți indivizi (Rh) poate duce la sensibilizare la expunerea la acesta.

O persoană Rh+ poate primi transfuzii de sânge Rh sau Rh.

Când o persoană Rh primește sânge Rh, acea persoană va produce anticorpi anti Rh.

Expunerea ulterioară la celulele Rh va duce la o reacție hemolitică rapidă și gravă.

O mamă Rh care poartă un făt Rh va produce anticorpi anti-Rh.

Sarcinile ulterioare care implică incompatibilitate Rh pot duce la boala hemolitică a nou-născutului.

Boala poate fi prevenită prin imunizarea pasivă a mamei cu anticorpi anti Rh.

În boala purpura trombocitopenică, trombocitele sunt distruse de anticorpi și complement.

Agranulocitoza și anemia hemolitică rezultă din anticorpi împotriva propriilor celule sanguine acoperite cu molecule medicamentoase.

Reacții de tip III (complex imun) (pag. 534-535)

Bolile imun complexe apar atunci când anticorpii IgG și antigenul solubil formează mici complexe care se găsesc în membranele bazale ale celulelor.

Fixarea ulterioară a complementului are ca rezultat inflamație.

Glomerulonefrita este o boală complexă imunitară.

Reacții de tip IV (întârziate mediate de celule) (pag. 535)

Reacțiile de hipersensibilitate mediate de celule întârziate se datorează în primul rând proliferării celulelor T.

Celulele T sensibilizate secretă citokine ca răspuns la antigenul corespunzător.

Citokinele atrag și activează macrofagele și inițiază leziuni tisulare.

Testul cutanat la tuberculină și dermatita alergică de contact sunt exemple de hipersensibilitate întârziată.

Boli autoimune (pag. 535-538)

Autoimunitatea rezultă dintr-o pierdere a toleranței de sine.

Auto-toleranța apare în timpul dezvoltării fetale; Celulele T care vor viza celulele gazdă sunt eliminate (deleție clonală) sau inactivate.

Autoimunitatea se poate datora anticorpilor împotriva agenților infecțioși.

Boala Graves și miastenia gravis sunt reacții autoimune citotoxice în care anticorpii reacționează la antigenele de suprafață celulară.

Lupusul eritematos sistemic și artrita reumatoidă sunt reacții autoimune complexe imune în care depunerea complexelor imune are ca rezultat afectarea țesuturilor.

Scleroza multiplă, diabetul zaharat dependent de insulină și psoriazisul sunt reacții autoimune mediate de celule mediate de celulele T.

Reacții legate de complexul antigenului leucocitar uman (HLA) (pag. 538-542)

Moleculele de sine de histocompatibilitate situate pe suprafața celulelor exprimă diferențe genetice între indivizi; aceste antigene sunt codificate de complexele genice MHC sau HLA.

Pentru a preveni respingerea transplanturilor, ILA și ABO antigenele grupelor sanguine ale donatorului și ale primitorului sunt corelate cât mai strâns posibil.

Transplantele recunoscute ca antigene străine pot fi lizate de celulele T și atacate de macrofage și anticorpi care fixează complementul.

Transplantul într-un loc privilegiat (cum ar fi corneea) sau al unui țesut privilegiat (cum ar fi valvele inimii de porc) nu provoacă un răspuns imun.

Celulele stem pluripotente se diferențiază într-o varietate de țesuturi care pot furniza țesuturi pentru transplant.

Patru tipuri de transplanturi au fost definite pe baza relațiilor genetice dintre donator și primitor: autogrefe, izogrefe, alogrefe și xenotransplanturi.

Transplantul de măduvă osoasă (cu celule imunocompetente) poate provoca boala grefă contra gazdă.

Operația de transplant de succes” necesită adesea medicamente imunosupresoare pentru a preveni un răspuns imun la țesutul transplantat.

Sistemul imunitar și cancerul (pag. 542-543)

Celulele canceroase sunt celule normale care au suferit transformare, se divid necontrolat și posedă antigene asociate tumorii.

Răspunsul sistemului imunitar la cancer se numește supraveghere imunologică.

Celulele Tc recunosc și lizează celulele canceroase.

Celulele canceroase pot scăpa de detectarea și distrugerea de către sistemul imunitar.

Celulele canceroase pot crește mai repede decât poate răspunde sistemul imunitar.

Imunoterapia pentru cancer (pp. 542-543)

Sunt disponibile vaccinuri împotriva cancerului de ficat și de col uterin, a fost aprobat și un vaccin terapeutic împotriva cancerului de prostată.

Herceptin constă din anticorpi monoclonali împotriva unui factor de creștere a cancerului de sân.

Imunotoxinele sunt otrăvuri chimice legate de un anticorp monoclonal; anticorpul localizează selectiv celula canceroasă pentru eliberarea otravii.

Imunodeficiențe (p. 543-545)

Imunodeficiențele pot fi congenitale sau dobândite.

Imunodeficiențele congenitale se datorează unor gene defecte sau absente.

O varietate de medicamente, cancere și boli infecțioase pot cauza imunodeficiențe dobândite.

Sindromul imunodeficienței dobândite

(SIDA) (pag. 545-554)

Originea SIDA (pag. 545)

Se crede că HIV își are originea în Africa centrală și a fost adus în alte țări prin transportul modern și practicile sexuale nesigure.

Infecția cu HIV (pag. 545-550)

SIDA este etapa finală a infecției cu HIV.

HIV este un retrovirus cu ARN monocatenar, transcriptază inversă și un înveliș fosfolipidic cu vârfuri gp!20.

Spikes HIV se atașează la CD4 și coreceptori de pe celulele gazdă; receptorul CD4 se găsește pe celulele T helper, macrofage și celulele dendritice.

ARN-ul viral este transcris în ADN prin transcriptază inversă. „ADN-ul viral devine integrat în cromozomul gazdă pentru a direcționa sinteza de noi virusuri sau pentru a rămâne latent ca provirus.

HIV se sustrage sistemului imunitar în latență, în vacuole, prin utilizarea fuziunii celulă-celulă și prin modificarea antigenică.

Genomul HIV este separat în grupări bazate pe genomul viral (M, O și N), care sunt apoi clasificate în clade.

Infecția cu HIV este clasificată după simptome: faza 1 (asimptomatică), faza 2 (simptome selectate) și faza 3 (condiții indicator SIDA).

În Statele Unite, infecția cu HIV este, de asemenea, clasificată în funcție de numărul de celule T CD4: un număr de celule T CD4+ de 350 celule/p 1 indică faptul că ar trebui inițiată terapia cu medicamente retrovirale; un număr mai mic de 200 celule/jil este raportat ca SIDA.

Progresia de la infecția HIV la SIDA durează aproximativ 10 ani.

Viața unui bolnav de SIDA poate fi prelungită prin tratamentul adecvat al infecțiilor oportuniste.

Persoanele care nu au CCR5 sunt rezistente la infecția cu HIV.

Controlorii de elită sunt supraviețuitori pe termen lung care pot deține cheia tratamentului HIV.

Metode de diagnostic (pag. 550-551)

Anticorpii HIV sunt detectați prin ELISA și Western blot.

Testele de încărcare virală plasmatică detectează acidul nucleic viral și sunt utilizate pentru a cuantifica HIV în sânge.

Transmiterea HIV (pag. 551)

HIV se transmite prin contact sexual, lapte matern, ace contaminate, infecție transplacentară, inseminare artificială și transfuzie de sânge.

În țările dezvoltate, transfuziile de sânge nu sunt o sursă probabilă de infecție, deoarece sângele este testat pentru anticorpi HI\.

SIDA în întreaga lume (pag. 551)

Actul sexual heterosexual este principala metodă de transmitere a HIV.

Prevenirea și tratarea SIDA (pag. 551-553)

Descurajarea promiscuității sexuale și utilizarea prezervativelor și ace sterile previn transmiterea HIV.

Dezvoltarea vaccinului este dificilă, deoarece virusul rămâne în interiorul celulelor gazdă și nu există un model de imunitate naturală care să imite.

Agenții chimioterapeutici actuali vizează enzimele virusului pneurilor, inclusiv transcriptaza inversă, integraza și proteaza. Alți inhibitori includ inhibitori de intrare în celule, inhibitori de maturare și teterine.

Anticorpii împotriva HIV sunt ineficienți din toate următoarele motive, cu excepția:

faptul că nu se produc anticorpi împotriva HIV.

transmitere prin fuziune celula-celula.

modificări antigenice.

latenta.

persistența particulelor de virus în vacuole.

Care dintre următoarele nu este cauza unei imunodeficiențe naturale?

o genă recesivă care duce la lipsa unei glande timus

o genă recesivă care are ca rezultat câteva celule B

infecție cu HIV

medicamente imunosupresoare

nici una dintre cele de mai sus

Ce anticorpi se vor găsi în mod natural în serul unei persoane cu grupa sanguină A, Rh+?

anti A, anti B, anti Rh

anti A, anti Rh

anti A

anti B, anti Rh

anti B

Utilizaţi următoarele opţiuni pentru a potrivi tipul de hipersensibilitate cu exemplele de la întrebările de la 7 la 10.

hipersensibilitate de tip I

hipersensibilitate de tip II

hipersensibilitate de tip III

hipersensibilitate de tip IV

toate cele de mai sus

Anafilaxia localizată.

Dermatită alergică de contact.

Datorită complexelor imune.

Reacție la o transfuzie de sânge incompatibilă.

Gândire critică

Când și cum diferențiază sistemul nostru imunitar între antigenele de sine și cele care nu sunt de sine?

„Primele preparate folosite pentru imunitatea pasivă dobândită artificial au fost anticorpii din serul de cal. O complicație care a rezultat în urma utilizării terapeutice a serului de cal a fost boala complexului imun. De ce sa întâmplat asta?

Oamenii cu SIDA produc anticorpi? Dacă da, de ce se spune că au o imunodeficiență?

Care sunt metodele de acțiune ale medicamentelor anti-SIDA?

Aplicații clinice

Infecțiile fungice, cum ar fi piciorul atletului, sunt cronice. „Aceste ciuperci degradează cheratina pielii, dar nu sunt invazive și nu produc toxine. De ce crezi că multe dintre simptomele de

o infecție fungică se datorează hipersensibilității la ciupercă?

După ce a lucrat într-o fermă de ciuperci timp de câteva luni, un lucrător dezvoltă aceste simptome: urticarie, edem și ganglioni limfatici umflați.

Ce indică aceste simptome?

Ce mediatori cauzează aceste simptome?

Cum poate fi determinată sensibilitatea la un anumit antigen?

Alți angajați nu par să aibă reacții imunologice. Ce ar putea explica asta?

(Sugestie: alergenul sunt conidiosporii de la mucegaiuri care cresc în ferma de ciuperci.)

Medicii care administrează vaccinuri vii, atenuate pentru oreion și rujeolă, preparate în embrioni de pui, sunt instruiți să aibă epinefrină disponibilă. Epinefrina nu va trata aceste infecții virale. Care este scopul păstrării acestui medicament la îndemână?

O femeie cu grupa sanguină Ar a primit odată o transfuzie de sânge AB+. Când a purtat un făt de tip B+, fătul a dezvoltat boala hemolitică a nou-născutului. Explicați de ce acest făt a dezvoltat această afecțiune, chiar dacă un alt făt de tip B+ la o mamă diferită de tip A+ a fost normal.

W

Atunci când apărarea normală a organismului nu poate preveni sau depăși o boală, aceasta poate fi adesea tratată prin chimioterapie cu medicamente antimicrobiene. La fel ca dezinfectanții discutați în capitolul 7, medicamentele antimicrobiene acționează prin uciderea sau interferând cu creșterea microorganismelor. Spre deosebire de dezinfectanți, totuși, medicamentele antimicrobiene trebuie să acționeze adesea în interiorul gazdei fără a deteriora gazda. Acesta este principiul important al toxicității selective.

Antibioticele au fost una dintre cele mai importante descoperiri ale medicinei moderne. În memoria multor oameni se află o perioadă în care puțin se putea face pentru a trata multe boli infecțioase letale. Introducerea de antimicrobiene precum penicilina și sulfanilamida pentru tratarea unor afecțiuni precum ruptura de apendice sau așa-numita intoxicație cu sânge (sepsis) a dus la remedii care păreau aproape miraculoase.

Astăzi, vedem progresele reprezentate de aceste medicamente-minune amenințate de dezvoltarea rezistenței la antibiotice. De exemplu, există raportări frecvente de agenți patogeni stafilococici care sunt rezistenți practic la toate antibioticele disponibile. Anumite populații de agenți patogeni care cauzează tuberculoza sunt acum rezistente la practic toate antibioticele disponibile care erau cândva eficiente. Cazul clinic din acest capitol descrie o infecție cauzată de Pseudomonas aeruginosa rezistent la antibiotice prezentat în fotografie. În unele cazuri, medicina are acum doar câteva arme în plus pentru a trata bolile cauzate de acești agenți patogeni decât erau disponibile cu un cent ury în urmă.

Istoria chimioterapiei

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

20-1 Identificați contribuțiile lui Paul Ehrlich și Alexander Fleming la chimioterapie.

20-2 Numiți microbii care produc cele mai multe antibiotice.

„Naşterea chimioterapiei moderne este atribuită eforturilor lui Paul Ehrlich în Germania la începutul secolului al XX-lea. În timp ce încerca să păteze bacteriile fără a păta țesutul din jur, el a speculat despre un „glonț magic" care ar găsi și distruge selectiv agenții patogeni, dar nu dăuna gazdei. Această idee a oferit baza pentru chimioterapie, un termen inventat de el.

În 1928, Alexander Fleming a observat că creșterea bacteriei Staphylococcus aureus a fost inhibată în zona din jurul coloniei unui mucegai care a contaminat o placă Petri (Figura 1.5, pagina 12). „Mucegaiul a fost identificat ca Penicillium notatum, iar compusul său activ, care a fost izolat la scurt timp mai târziu, a fost numit penicilină. Reacții inhibitorii similare între colonii pe medii solide sunt observate frecvent în microbiologie, iar mecanismul de inhibiție se numește antibioză (Figura 20.1). Din acest cuvânt provine termenul de antibiotic, o substanță produsă de microorganisme care în cantități mici inhibă un alt microorganism. Prin urmare, medicamentele sulfatice integral sintetice, de exemplu, din punct de vedere tehnic nu sunt antibiotice, o distincție adesea ignorată în practică. Descoperirea medicamentelor cu sulfa a apărut în urma unui studiu sistematic al substanțelor chimice, în căutarea oricăror care ar fi un „glonț magic", de către oamenii de știință din industria germană începând cu 1927. În 1932, a fost găsit un compus numit Prontosil Red (era un colorant care conținea sulfanilamidă) care controla infecțiile cu streptococi. Ulterior s-a constatat că principiul activ al compusului a fost componenta sulfanilamidă, iar în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, armatele aliate au folosit acest lucru. „Descoperirea și utilizarea medicamentelor cu sulfa a arătat clar că antimicrobienele practice ar putea fi eficiente împotriva infecțiilor bacteriene sistemice și a reînviat interesul pentru rapoartele anterioare ale penicilinei.

În 1940, un grup de oameni de știință de la Universitatea Oxford condus de Howard Florey și Ernst Chain a reușit primele studii clinice cu penicilină. În condiții de război în Regatul Unit, cercetarea în dezvoltarea și producția pe scară largă a penicilinei nu a fost posibilă, iar această lucrare a fost transferată în Statele Unite. Cultura originală a P. notatum nu a fost un producător foarte eficient al antibioticului. Curând a fost înlocuită cu o tulpină mai prolifică. Acest organism valoros (o tulpină de Penicillium chrysoyenum) a fost izolat pentru prima dată dintr-un pepene galben cumpărat de la o piață din Peoria, Illinois.

Antibioticele sunt de fapt destul de ușor de descoperit, dar puține sunt de valoare medicală sau comercială. Unele sunt utilizate mai degrabă comercial decât pentru tratarea bolilor – de exemplu, ca supliment în hrana animalelor (vezi caseta de la pagina 583).

Ar fi vreun avantaj ca un microbi din sol să producă un antibiotic?

Caz clinic: Vedere nevăzută

Chirurgul oftalmologic Dr. Vanessa Singh a efectuat sute de transplanturi de cornee fără incidente. Este de înțeles îngrijorată când o bătrână de 7G de ani pe care a operat-o ieri dezvoltă o infecție a corneei. Dr. Singh ia dat pacientului ei injecția subconjunctivală

adecvată de gentamicină după transplant, așa că este nedumerită de prezența infecției. Gentamicina postoperatorie este recomandată pentru transplanturile de cornee deoarece Staphylococcus epidermidis și S. aureus sunt cele mai frecvente organisme care cauzează infecții oculare postoperatorii.

Dr. Singh preia o cultură din ochiul pacientului și o trimite la laborator pentru analiză. Cultura revine pozitivă pentru Pseudomonas aeruginosa. Dr. Singh verifică cu banca ochilor și descoperă că un bărbat de 30 de ani care a primit cealaltă cornee de la donator a dezvoltat o infecție cu P aeruginosa în 24 de ore de la operație. Acest pacient a primit de asemenea gentamicina profilactica pentru a preveni infectia

Ce trebuie să știe dr. Singh? Citiți mai departe pentru a afla.

559

TABELUL 20.1 Surse reprezentative de antibiotice

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

jX Cine a inventat termenul de glonț magic? 20-1

/X Mai mult de jumătate din antibioticele noastre sunt produse de un anumit gen de bacterii. Ce este? 20-2

Spectrul activității antimicrobiene

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

2C 3 Descrieți problemele chimioterapiei pentru infecții virale, fungice, protozoare și helmintice.

20-4 Definiți următorii termeni: spectru de activitate, antibiotic cu spectru larg, suprainfecție.

Este relativ ușor să găsiți sau să dezvoltați medicamente care sunt eficiente împotriva celulelor procariote și care nu afectează celulele eucarotice ale oamenilor. Aceste două tipuri de celule diferă substanțial în multe feluri, cum ar fi prezența sau absența pereților celulari, structura ribozomilor lor și detaliile metalismului lor. Astfel, toxicitatea selectivă are numeroase ținte. Problema este mai dificilă atunci când agentul patogen este o celulă eucariotă, cum ar fi o ciupercă, un protozoar sau un helmint. La nivel celular, aceste organisme seamănă mult mai mult cu celula umană decât o celulă bacteriană. Vom vedea că arsenalul nostru împotriva acestor tipuri de agenți patogeni este mult mai limitat decât arsenalul nostru de medicamente iba*u. Infecțiile virale sunt deosebit de dificil de tratat, deoarece agentul patogen se află în celulele gazdei umane și pentru că informațiile genetice ale virusului direcționează celula umană să producă viruși, mai degrabă decât să sintetizeze materiale celulare normale.

Unele medicamente au un spectru îngust de activitate microbiană? sau gama de tipuri diferite de microbi pe care le afectează. Penicilina G, exemplu fc, afectează bacteriile gram-pozitive, dar foarte puține bacteriile gram-negative. Antibioticele care afectează o gamă largă de bacterii gram-pozitive sau gram-negative sunt, prin urmare, numite antibiotice cu spectru larg.

Un factor primar implicat în toxicitatea selectivă a acțiunii anti-terial constă în stratul exterior lipopolizaharid al bacteriilor gran-negative și a porinelor care formează cantități umplute cu apă peste acest strat (vezi Figura 4.13c, pagina 85). Medicamentele care trec prin canalele porinelor trebuie să fie relativ mici și preferabil hidrofile. Medicamentele care sunt lipofile (care au afinitate pentru lipide) sau deosebit de mari nu intră cu ușurință în bacteriile gram-negative. Tabelul 20.2 rezumă spectrul de activitate al unui num1.

a medicamentelor chimioterapeutice. Deoarece identitatea agentului patogen nu este întotdeauna cunoscută imediat, un medicament cu spectru larg pare să aibă un avantaj în tratarea unei boli, economisind timp prețios. Dezavantajul este că aceste medicamente distrug multe microbiote normale ale gazdei. Microbiota normală concurează de obicei cu alți microbi și verifică creșterea agenților patogeni. Dacă antibioticul nu distruge anumite organisme din microbiota normală, dar le distruge concurenții, supraviețuitorii pot înflori și deveni agenți patogeni oportuniști. Un

ț

Modalități majore de acțiune ale medicamentelor antimicrobiene

Medicamentele antimicrobiene vizează anumite funcții esențiale ale microbului I. Mecanismele de acțiune includ inhibarea sintezei peretelui celular, inhibarea sintezei proteinelor, inhibarea sintezei acidului nucleic, lezarea membranei plasmatice sau inhibarea sintezei metaboliților esențiali.

Medicamentul antimicrobian nu trebuie să interfereze cu funcțiile esențiale ale gazdei microbilor.

Un exemplu care apare uneori este creșterea excesivă de către ciuperca ca drojdie Candida albicans, care nu este sensibilă la antibioticele bacteriene. „Aceasta suprainfecție se numește suprainfecție, un termen care se aplică și creșterii unui agent patogen țintă care a dezvoltat

rezistență la antibiotic. În această situație, o astfel de tulpină rezistentă la antibiotice înlocuiește tulpina sensibilă inițială, iar infecția continuă.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Identificați cel puțin un motiv pentru care este atât de dificil să țintiți un virus patogen fără a deteriora celulele gazdei. 20-3 De ce antibioticele cu un spectru foarte larg de activitate nu sunt atât de utile pe cât s-ar putea crede la început? 20-4

Acțiunea medicamentelor antimicrobiene

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

20-5 Identificați cinci moduri de acțiune ale medicamentelor antimicrobiene.

Medicamentele antimicrobiene sunt fie bactericide (ucid microbii în mod direct), fie bacteriostatice (previn creșterea microbilor). În bacteriostază, propriile apărări ale gazdei, cum ar fi fagocitoza și producția de anticorpi, distrug de obicei microorganismele. Modalitățile majore de acțiune sunt rezumate în Figura 20.2.

Inhibarea sintezei peretelui celular

Penicilina, primul antibiotic care a fost descoperit și utilizat (dacă nu se iau în considerare și medicamentele sulfa), este un exemplu de inhibitor al sintezei peretelui celular.

Amintiți-vă din capitolul 4 că peretele celular al unei bacterii este format dintr-o rețea macromoleculară numită peptidoglican. Peptidoglicanul se găsește numai în pereții celulelor bacteriene. Penicilina și anumite alte antibiotice împiedică sinteza peptidoglicanului intact; în consecință, peretele celular este foarte slăbit, iar celula

eucariote

„Creșterea acestor bacterii are loc frecvent în macrofage sau în structurile tisulare. Obligatoriu bacterii intracelulare.

suferă Ivsis (Figura 20.3). Deoarece penicilina vizează procesul de sinteză, numai celulele în creștere activă sunt afectate de aceste antibiotice - și, deoarece celulele umane nu au pereții celulari peptidoglicani, penicilina are o toxicitate foarte mică pentru celulele gazdă.

Inhibarea sintezei proteinelor

Deoarece sinteza proteinelor este o caracteristică comună a tuturor celulelor, fie că sunt procariote sau eucariote, ar părea o țintă puțin probabilă pentru toxicitatea selectivă. O diferență notabilă între procariote și eucariote este însă structura ribozomilor lor. După cum sa discutat în capitolul 4 (pagina 94), celulele eucariote

Figura 20.3 Inhibarea sintezei celulelor bacteriene de către penicilină. [•I De ce penicilinele nu afectează celula umană?

au ribozomi 80S; celulele procariote au ribozomi 70S.* Diferența în structura ribozomală explică toxicitatea selectivă a antibioticelor care afectează sinteza proteinelor. Cu toate acestea, rhitocondriile (organele eucariote importante) conțin și ribozomi similari cu cei ai bacteriilor. Antibiotice care vizează tl

„Ribozomul 70S este alcătuit dintr-o unitate 50S și o unitate 30S. S înseamnă unitatea Svedberg, care descrie viteza relativă de sedimentare într-un centntuge de mare viteză. Aparenta eroare de aritmetică aici i-a nedumerit adesea pe studenți. Cu toate acestea, puteți subțire o unitate Svedberg ca unitate de dimensiune, mai degrabă decât greutate. Prin urmare, combmatio aici a 50S și 30S nu este același lucru cu combinarea a 50 de grame și 30 de grame.

slăbește peretele celular.

Locul de sinteză
a proteinelor

5'

Tunelul polipeptidic în creștere

»

Polipeptidă în creștere

Cloramfenicol

Se leagă de porțiunea 50S și inhibă formarea legăturii peptidice

3'

ARNm

Porțiunea 50S

Locul de sinteză a proteinelor

(a) Detaliu tridimensional al situsului de sinteză a proteinelor care arată porțiunile subunității 80S și 50S ale ribozomului procariotic 70S

Messenger i

ARN

Portiunea 30S

» III

Direcţia mişcării ribozomului

Streptomicină

Schimbă forma porțiunii 30S, determinând citirea incorectă a codului ARNm

(b) Diagrama care indică diferitele puncte în care cloramfenicolul, tetraciclinele și streptomicina își exercită activitățile

igure20 4 Inhibarea sintezei proteinelor de către antibiotice, (a) În insertul arată cum este asamblat ribozomul procariotic 70S din două subunități, 30S și 50S. Observați cum lanțul peptidic în creștere trece printr-un tunel în subunitatea 50S de la locul sintezei proteinei. <b) Diagrama arată diferitele puncte în care cloramfenicolul, tetraciclinele și streptomicina își exercită activitățile.

.'JI De ce antibioticele care inhibă sinteza proteinelor afectează bacteriile și nu celulele umane?

Prin urmare, ribozomii 70S pot avea efecte adverse asupra celulelor gazdei. Printre antibioticele care interferează cu sinteza proteinelor se numără cloramfenicolul, eritromicina, streptomicina și tetraciclinele (Figura 20.4).

Lezarea membranei plasmatice

Anumite antibiotice, în special antibioticele polipeptidice, provoacă modificări ale permeabilității membranei plasmatice; aceste modificări au ca rezultat pierderea metaboliților importanți din celula microbiană.

Unele medicamente antifungice, cum ar fi amfotericina B, miconazolul și ketoconazolul, sunt eficiente împotriva unei game considerabile de boli fungice. Astfel de medicamente se combină cu sterolii din membrana plasmatică fungică pentru a perturba membrana (Figura 20.5), Deoarece membranele plasmatice bacteriene sunt în general lipsite de steroli, aceste antibiotice nu acționează asupra bacteriilor.

Inhibarea sintezei acidului nucleic

O serie de antibiotice interferează cu procesele de replicare și transcripție ADN-ului în microorganisme. Unele medicamente cu acest mod de acțiune au o utilitate extrem de limitată deoarece interferează și cu ADN-ul și ARN-ul mamiferelor.

Inhibarea sintezei metaboliților esențiali

În capitolul 5, am menționat că o anumită activitate enzimatică a unui microorganism poate fi inhibată competitiv de o substanță (antimetabolit) care seamănă foarte mult cu substratul normal al enzimei (vezi Figura 5.7, pagina 118). Un exemplu de inhibiție competitivă este relația dintre sulfanilamida antimetabolită (un medicament sulta) și acidul puru-aminobenzoic (PABA). În multe microorganisme, PABA este substratul unei reacții

enzimatice care duce la sinteza acidului folic, o vitamină care funcționează ca o coenzimă pentru sinteza purinei.

Fi jure 20.5 Leziune a membranei plasmatice a unei celule de drojdie cauzată de un medicament antifungic. Celula își eliberează conținutul citoplasmatic pe măsură ce membrana plasmatică este perturbată de medicamentul antifungic miconazol.

Multe medicamente antifungice se combină cu sterolii din membrana plasmatică. De ce nu se combină cu sterolii din membranele celulare umane?

și bazele pirimidinice ale acizilor nucleici și mulți aminoacizi. 'mm' Agenți chimioterapeutici de animație: moduri de acțiune

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce funcție celulară este inhibată de tetracicline? 20-5

Un studiu asupra medicamentelor antimicrobiene utilizate în mod obișnuit

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

20 6 Explicați de ce medicamentele descrise în această secțiune sunt specifice bacteriilor.

20-7 Enumerați avantajele fiecăruia dintre următoarele față de penicilină: peniciline semisintetice, cefalosporine și vancomicina.

20-8 Explicați de ce izoniazida UNH) și etambutal sunt agenți antimicobacterieni.

20-9 Descrieți modul în care fiecare dintre următoarele inhibă sinteza proteinelor: aminoglicozide, tetracicline, cloramfenicol, macrolide.

20-10 Comparați modul de acțiune al polimixinei B, bacitracinei și neomicinei.

20-11 Descrieți modul în care rifamicinele și chinolonele ucid bacteriile.

20-12 Descrieți modul în care medicamentele sulfatice inhibă creșterea microbiană.

20 13 Explicați modurile de acțiune ale medicamentelor antifungice utilizate în prezent.

20-14 Explicați modurile de acțiune ale medicamentelor antivirale utilizate în prezent.

20-15 Explicați modurile de acțiune ale medicamentelor antiprotozoare și antihelmintice utilizate în prezent.

Tabelul 20.3 rezumă medicamentele antibacteriene utilizate în mod obișnuit. Tabelul 20.4 rezumă cefalosporinele, un grup de medicamente antibacteriene. Tabelul 20.5 rezumă

medicamentele utilizate în mod obișnuit eficiente împotriva ciupercilor, virușilor, protozoarelor și helminților.

TABELUL 20.3 Medicamente antibacteriene

- .... ■ -. . -B- ■ . . .^. ■

Droguri după modul de acțiune Comentarii

INHIBITORI AI SINTEZEI PERETEI CELULAR

Peniciline naturale

Penicilina G Împotriva bacteriilor gram pozitive, necesită injecție

Penicilina V Împotriva bacteriilor gram-pozitive, administrare orală

Penicilinele semisintetice

Oxacilina . Rezistent la penicilinaza

Ampicilină Spectru larg

Amoxicilină cu spectru larg; combinat cu inhibitor al penicilinazei

Aztreonam A monobactarn; eficient împotriva bacteriilor gram negative, inclusiv Pseudomonas spp.

Irnipenem A carbapenem; spectru foarte larg

Cefalosporine

Cepiialothin Cefalosporină de prima generație; activitate similară cu penicilina; necesită injecție

Cefixirnă cefalosporină de a treia generație; administrare orală

Antibiotice polipeptidice

Bacitracină Împotriva bacteriilor gram-pozitive, aplicare locală

Vancomicină A tip glicopeptidă; rezistent la penicilinaza; împotriva bacteriilor gram-pozitive

Antibiotice antimicobacteriene

l40djazicl Inhibă sinteza componentului ac id micolic al peretelui celular al Mycobacterium spp.

Etambutol Inhibă încorporarea acidului micolic în peretele celular al Mycobacterium spp.

TABEL 20.3 (continuare)

TABELUL 20.5 Medicament antifungic, antiviral, antiprotozoar și antihelmintic;

Modul de acțiune

MEDICAMENTE ANTIFUNGICE

Agenți care afectează sterolii fungici (membrana plasmatică)

Leziuni ale membranei plasmatice

Inhiba sinteza membranei plasmatice Inhiba sinteza membranei plasmatice Inhiba sinteza membranei plasmatice

Inhiba sinteza membranei plasmatice

Inhibă sinteza peretelui celular

Inhibă sinteza ARN și, prin urmare, sinteza proteinelor; de asemenea, inhibă sinteza ADN-ului fungic

Inhibarea microtubulilor mitotici

Necunoscut

Inhiba sinteza ADN sau ARN

Inhibă sinteza ADN sau ARN

Inhibitor competitiv pentru transcriptaza inversă IIBV

Inharati neuraminidaza pe virusul gripal

Inhiba dezacoperirea

Inhibă răspândirea virusului la celule noi

Inhibă sinteza ADN-ului

Necunoscut

interferează cu metabolismul anaerob

Interferează cu metabolismul anaerob

Previne generarea de ATP în mitocondrii

Alterează permeabilitatea membranelor plasmatice

Bloc neuromuscular

Inhiba absorbția nutrienților

Paralizează viermele

Infecții fungice sistemice; fungicid

Utilizare topica

Poate fi administrat pe cale orală pentru infecții fungice sistemice

Poate pătrunde în bariera hemato-encefalică pentru a trata aspergiloza sistemului nervos central

Noua clasă de antifungice utilizate frecvent pentru a trata bolile rezistente la azoli

Numai pentru utilizare intravenoasă

Poate fi administrat pe cale orală pentru infecții fungice, dar de obicei în combinație cu alte antifungice

Infecții fungice ale pielii

Picior de atlet

Folosit în principal împotriva herpesvirusurilor

infecții cu citomegalovirus; posibil eficient împotriva variolei

Tratamentul infecțiilor rezistente la lamivudină

Tratamentul gripei

Tratamentul gripei

Hepatită virală

Malarie; eficient numai împotriva stadiului de celule roșii din sânge

Infecții cu amibe; amebicid

Giardioza, amebiaza, trichomonaza

Giardioza

Infecții cu tenii; ucide tenia Infecțiile cu tenia și dorlotul; ucide viermii plati Viermi rotunzi intestinali; ucide viermi rotunzi. Viermi rotunzi intestinali

Viermi rotunzi intestinali în primul rând; utilizare ocazională pentru acarienii și păduchii scabiei

:gura 20.6 Structura penicilinelor, antibiotice antibacteriene. Porțiunea pe care toate penicilinele o au în comun – care conține inelul p-lactamic (galben) – este umbrită în violet. Porțiunile neumbrite reprezintă lanțurile laterale care disting o penicilină de alta.

medie?

(b) Peniciline semisintetice

Nucleul comun

II /S\ /CHj

C —C C—NH —CH —CH Cf

II II lil I CH3

NC O = C • N CH — COOH

**O CH3 **

inel p-lactamic

Ampicilină:

Spectru extins, multe gram-negative

Antibiotice antibacteriene: inhibitori ai sintezei peretelui celular

sau antibioticele pentru a funcționa ca un „glonț magic”, de obicei trebuie să vizeze structurile microbiene sau funcțiile care nu sunt împărtășite cu structurile sau funcțiile mamiferelor. După cum a fost descris în capitolul 4, celula eucariotă de mamifer de obicei nu are perete celular; în schimb, are doar o membrană plasmatică. Chiar și această membrană diferă ca compoziție de membrana plasmatică a celulelor procariote. Din acest motiv, peretele celular microbian este o țintă atractivă pentru acțiunea antibioticelor.

Penicilină

Termenul penicilină se referă la un grup de peste 50 de antibiotice închiriate chimic (Figura 20.6). Toate penicilinele au o structură centrală comună care conține un inel p-lactamic numit nucleu. Moleculele de penicilină sunt diferențiate prin lanțurile laterale chimice atașate la nucleele lor. Penicilinele previn legarea încrucișată a peptidoglicanilor, care interferează cu etapele finale ale construcției pereților celulari, în primul rând ale bacteriilor gram-pozitive (vezi Figura 4.13a, pagina 85). Penicilinele pot fi produse fie natural, fie semisintetic.

Peniciline naturale Penicilina extrasă din culturi de mucegai Penicilliuni există în mai multe forme strâns înrudite. Acestea sunt așa-numitele peniciline naturale (Figura 20.6a). Compusul prototip al tuturor penicilinelor este penicilina G. Are un spectru de activitate îngust, dar util și este adesea medicamentul de alegere împotriva majorității stafilococilor, streptococilor și mai multor spirochete. Când este injectată intramuscular, penicilina Ci este excretată rapid din organism în 3 până la 6 ore (Figura 20.7). Atunci când se administrează pe cale orală, aciditatea lichidelor digestive din stomac scade concentrația acestuia. Penicilina procaină, o combinație a medicamentelor procaină și penicilina Ci, este reținută la concentrații detectabile până la 24 de ore; concentrația atinge vârfurile la aproximativ 4 ore. Cu penicilina benzatinică, o combinație de benzatină și penicilină G se pot obține timpi de retenție mai lungi. Deși se pot obține timpi de retenție de până la 4 luni, concentrația medicamentului este atât de scăzută încât organismele trebuie să fie foarte sensibile la acesta. Penicilina V, care este stabilă în acizii din stomac și poate fi administrată pe cale orală, și penicilina G sunt penicilinele naturale cel mai des folosite.

Penicilinele naturale au unele dezavantaje. Principalele dintre ele sunt spectrul lor îngust de activitate și susceptibilitatea lor la penicilinaze. Penicilinazele Sunt enzime produse de

multe bacterii, în special speciile Staphylococcus, care scindează inelul p-lactamic al moleculei de penicilină (Figura 20.8). Din cauza acestei caracteristici, penicilinazele sunt uneori numite ^lactamaze.

Peniciline semisintetice Un număr mare de peniciline semisintetice au fost dezvoltate în încercarea de a depăși dezavantajele penicilinelor naturale (Figura 20.6b). Oamenii de știință

Figura 20.7 Retenția penicilinei G. Penicilina G se injectează în mod normal (linia roșie continuă); atunci când este administrat pe această cale, medicamentul este prezent în concentrații mari în sânge, dar dispare rapid. Administrată pe cale orală (linie roșie punctată), penicilina G este distrusă de acizii din stomac și nu este foarte eficientă. Este posibilă îmbunătățirea retenției penicilinei G prin combinarea acesteia cu compuși precum procaina și benzatina (linii albastre și violete). Cu toate acestea, concentrația sanguină atinsă este scăzută, iar bacteria țintă trebuie să fie extrem de sensibilă la antibiotic.

Cum selectează o concentrație scăzută de penicilină G pentru bacteriile rezistente la penicilină?

dezvolta aceste peniciline în oricare dintre două moduri. În primul rând, pot întrerupe sinteza moleculei de către Penicillium și pot obține numai nucleul comun de penicilină pentru utilizare. În al doilea rând, pot elimina lanțurile laterale din moleculele naturale finalizate și apoi pot adăuga chimic alte lanțuri laterale care le fac mai rezistente la penicilinază, sau oamenii de știință le pot oferi un spectru extins. Astfel, termenul semisintetic: o parte din penicilină este produsă de mucegai, iar o parte este adăugată sintetic.

Peniciline rezistente la penicilinaza Rezistența infecțiilor stafilococice la penicilină a devenit în curând o problemă din cauza unei gene plasmide pentru p-lactamaza. Au fost introduse antibiotice care erau relativ rezistente la această enzimă, precum penicilina semisintetică, meticilină, dar în curând a apărut și rezistența la acestea; astfel, organismele au fost denumite Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA), de obicei pronunțat mersa (vezi caseta de la pagina 423). Rezistența a devenit atât de răspândită încât meticilina a fost întreruptă în Statele Unite. Termenul a ajuns să fie aplicat tulpinilor care au dezvoltat rezistență la o gamă largă de peniciline și cefalosporine. Acestea includ alte antibiotice rezistente la

penicilinază, cum ar fi oxacilina, și cele combinate cu inhibitori de p-lactamaze (discutate mai târziu). Vezi discuția despre rezistența la antibiotice la pagina 579.

Penicilinele cu spectru extins Pentru a depăși problema spectrului îngust de activitate al penicilinelor naturale, au fost dezvoltate penicilinele semisintetice cu spectru mai larg. Aceste noi peniciline sunt eficiente împotriva multor bacterii cu cereale negative, precum și împotriva celor gram-pozitive, deși nu sunt rezistente la penicilinaze.

Primele astfel de peniciline au fost aminopenicilinele, cum ar fi ampicilina și amoxicilina.

Când rezistența bacteriană la acestea a devenit mai comună, au fost dezvoltate carboxipenicilinele. Membrii acestui grup, cum ar fi carbenicilina și ticarcilina, au o activitate și mai mare împotriva bacteriilor gram-negative și au avantajul special de activitate împotriva Pseudomonas aeruginosa.

Printre adăugările mai recente la familia penicilinelor se numără ureidopenicilinele, cum ar fi mezlocilina și azlocilina: penicilinele cu spectru larg sunt modificări ale structurii ampicilinei. „Căutarea unor modificări și mai eficiente ale penicilinei continuă.

Peniciline Plus inhibitori de p-lactamaza O abordare diferită a proliferării penicilinazei este combinarea penicilinelor cu clavulanat de potasiu (acid clavulanic), un produs dintr-un streptomie. Clavulanatul de potasiu este un inhibitor necompetitiv al pen cilinazei fără activitate antimicrobiană proprie. a fost combinat cu unele noi penicile cu spectru mai larg, cum ar fi amoxicilina (combinația este cel mai bine cunoscută sub numele său comercial Augment in).

Carbapenemi

Carbapenemele sunt o clasă de antibiotice 0-lactamice care înlocuiesc un atom de carbon cu un atom de sulf și adaugă o legătură dublă la nucleul penicilinei. Aceste antibiotice, care inhibă sinteza peretelui celular, au un spectru extrem de larg de activitate. Reprezentant pentru acest grup este Primaxin, o combinație de imipenem și cilastatină. Cilastatinul nu are activitate antimicrobiană, dar previne degradarea combinației în rinichi. Testele au demonstrat că Primaxin este activ împotriva a 98% din toate organismele izolate de la pacienții din spital. Unul dintre puținele antibiotice introduse în ultimii ani (2007) este doripenem, un carbapenem. Este util în special împotriva infecțiilor cu Pseudomomas aeruginosa.

Monobactamii

O altă metodă de evitare a efectelor penicilinazei este prezentată de aztreonam, care este primul membru al unei noi clase de antibiotice. Este un antibiotic sintetic care are doar un singur inel, mai degrabă decât inelul dublu convențional 0-lactamic și, prin urmare, este cunoscut ca monobactam. Spectrul de activitate al aztreonams este remarcabil pentru un

compus înrudit cu penicilină - acest antibiotic, care are o toxicitate neobișnuit de scăzută, afectează doar anumite bacterii gram negative, inclusiv pseudomonadele și E. coli.

Cefalosporine

Ca structură, nucleii cefalosporinelor seamănă cu cei ai penicilinei (Figura 20.9). Cefalosporinele inhibă sinteza peretelui celular în esență în același mod ca penicilinele. „Sunt utilizate mai pe scară largă decât orice alte antibiotice 0 lactamice, inelul lor 0 lactam diferă ușor de cel al penicilinei, dar bacteriile au dezvoltat p-Iactamaze care le inactivează.

Cefalosporinele sunt grupate cel mai frecvent în funcție de generațiile moștenitoare, reflectând dezvoltarea lor continuă, așa cum este descris în Tabelul 20.4.

Antibiotice polipeptidice

'acitracin Bacitracin (numele este derivat din sursa sa, un bacil izolat dintr-o rană la o fată pe nume Tracy) este un antibiotic polipeptidic eficient în primul rând împotriva bacteriilor gram pozitive, cum ar fi stafilococii și streptococii. Bacitracina inhibă sinteza pereților celulari într-un stadiu mai devreme decât penicilinele și cefalosporinele. Acesta interferează cu sinteza catenelor liniare ale peptidoglicanilor (vezi Figura 4.13a, pagina 85). Utilizarea sa este limitată la aplicarea topică pentru infecții superficiale.

ancomicina Vancomicina (numit optimist de la cuvântul vanquish) este unul dintr-un grup mic de antibiotice glicopeptidice derivate dintr-o specie de Streptomyces găsită în junglele din Borneo. Inițial, toxicitatea vancomicinei a fost o problemă serioasă, dar procedurile de purificare îmbunătățite în fabricarea sa au corectat în mare măsură acest lucru. Deși are un spectru foarte îngust de activitate, care se bazează pe inhibarea sintezei peretelui celular, vancomicina a fost extrem de importantă în

ch3

S\ /CH3 R-'C -NH—CHV CH C

eu CH3

OC N CH —COOH

Nucleul de penicilină

F igura20.9 Comparația structurilor nucleare ale cefalosporinei și penicilinei.

Ar fi probabil ca o lactamază B eficientă împotriva penicilinei G să afecteze cefalosporinele?

abordând problema MRSA (vezi pagina 423). Vancomicina a fost considerată ultima linie de apărare împotriva antibioticelor pentru tratamentul infecțiilor cu Staphylococcus aureus care sunt rezistente la alte antibiotice. Utilizarea pe scară largă a vancomicinei pentru tratarea MRSA a condus la apariţia enterococilor rezistenţi la vancomicine (VRE). Aceștia

sunt agenți patogeni oportuniști, gram-pozitivi, care sunt deosebit de supărați în mediul spitalicesc (vezi pagina 416 și caseta de la pagina 423). Această apariție a agenților patogeni rezistenți la vancomicină, care lasă puține alternative eficiente, este considerată o urgență medicală.

Antibiotice antimicobacteriene

Peretele celular al membrilor genului Mycobacterium diferă de peretele celular al majorității altor bacterii. Încorporează acizi micolici care sunt un factor în proprietățile lor de colorare, făcându-i să se coloreze ca acido-rezistenți (pagina 87). Genul include agenți patogeni importanți, cum ar fi cei care provoacă lepra și tuberculoza.

Izoniazida (INH) este un medicament antimicrobian sintetic foarte eficient împotriva Mycobacterium tuberculosis. Efectul principal al INH este de a inhiba sinteza acizilor micolici, care sunt componente ale pereților celulari doar ai micobacteriilor. Are un efect redus asupra nonmicobacteriilor. Când este utilizat pentru tratarea tuberculozei, INH este de obicei administrat simultan cu alte medicamente, cum ar fi rifampicina sau etambutol. Acest lucru ipinimizează dezvoltarea rezistenței la medicamente. Deoarece bacilul tuberculos se găsește de obicei numai în macrofage sau înțesat în țesut, orice medicament antitubercular trebuie să poată pătrunde în astfel de locuri.

Etambutol este eficient numai împotriva micobacteriilor. Medicamentul aparent inhibă încorporarea acidului micolic în peretele celular. Este un medicament antitubercular relativ slab; utilizarea sa principală este ca medicament secundar pentru a evita problemele de rezistență.

„ **OH CH.OH O**

° /=\ 11 11

n Vch-ch-nh-c-chci2

(/ '—'

Cloramfenicol

Figura 20.10 Structura antibioticului antibacterian cloramfenicol. Observați structura simplă, care face ca sintetizarea acestui medicament să fie mai puțin costisitoare decât izolarea lui de Streptomyces. a Ce efect are legarea cloramfenicolului de porțiunea 50S a ribozomilor asupra unei celule?

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Una dintre cele mai de succes grupuri de antibiotice vizează sinteza pereților celulari bacterieni; de ce antibioticul nu afectează celula mamiferelor? 20-6

P* Ce fenomen a determinat dezvoltarea primelor antibiotice semisintetice, cum ar fi meticilina? 20-7 În ce gen de bacterii găsim acizi micolici în peretele celular? 20-8

Inhibitori ai sintezei proteinelor

Cloramfenicol

Cloramfenicolul inhibă formarea legăturilor peptidice în lanțul polipeptidic în creștere prin reacția cu porțiunea 508 a ribozomului procariotic 70S. Datorită structurii sale simple (Fire 20.10), este mai puțin costisitor pentru industria farmaceutică să-l sintetizeze chimic decât să-l izoleze de Streptomyces. Este relativ ieftin și are un spectru larg, astfel încât cloramfenicolul este adesea folosit acolo unde costul scăzut este esențial. Dimensiunea sa moleculară mică promovează difuzarea în zone ale corpului care sunt în mod normal inaccesibile pentru multe alte medicamente. Cu toate acestea, cloramfenicolul are efecte adverse grave; cea mai importantă este suprimarea activității măduvei osoase. Suprimarea acesteia afectează formarea celulelor sanguine. Medicii sunt sfătuiți să nu utilizeze medicamentul pentru afecțiuni banale sau pentru care sunt disponibile alternative adecvate.

Alte antibiotice care inhibă sinteza proteinelor prin legarea la același loc ribozomal ca și cloramfenicolul sunt clindamicina și metronidazolul (vezi pagina 577). Aceste trei medicamente nu au legătură structural, dar toate au activitate anaerobă puternică. Clindamicina are o asociere remarcată cu diareea asociată cu Clostridium difficile (vezi pagina 726). Eficacitatea sa împotriva anaerobilor a dus la utilizarea sa în tratamentul acneei.

Aminoglicozide

Aminoglicozidele sunt un grup de antibiotice în care zaharurile amino sunt legate prin legături glicozide. Antibioticele aminoglicozide interferează cu etapele inițiale ale sintezei proteinelor prin schimbarea formei porțiunii 30S a ribozomului procariotic 70S. Această interferență face ca codul genetic al ARNm să fie citit incorect. Au fost printre primele antibiotice care au avut activitate semnificativă împotriva bacteriilor gram-negative. Probabil cea mai cunoscută aminoglicozidă este streptomicina, care a fost descoperită în 1944. Streptomicina este încă folosită ca medicament alternativ în tratamentul tuberculozei, dar dezvoltarea rapidă a rezistenței și efectele toxice grave i-au diminuat utilitatea.

Aminoglicozidele pot afecta auzul provocând leziuni permanente ale nervului auditiv și s-au raportat, de asemenea, leziuni ale rinichilor. Ca urmare, utilizarea lor a fost în scădere. Neomicina este prezentă în multe preparate topice fără prescripție medicală. Gentamicina (scrisă cu un „i” pentru a reflecta sursa sa, bacteria filamentoasă Micromonospora) este utilă în special împotriva infecțiilor cu Pseudomonas. Pseudomonadele reprezintă o problemă majoră pentru persoanele care suferă de fibroză chistică. Aminoglicozida tobramicina este administrată în aerosol pentru a ajuta la controlul infecțiilor care apar la pacienții cu fibroză chistică.

Caz clinic

Dr. Singh cere băncii de ochi mai multe informații despre donator. Ea află că donatorul de cornee a fost o victimă anterior sănătoasă, în vârstă de 30 de ani, a unui accident de motocicletă, care a fost pe ventilator cu 4 zile înainte de moartea sa. Corneele donatorului au fost recoltate cu 3 zile înainte ca transplanturile să aibă loc și au fost depozitate într-un mediu tamponat care conține 100 p'g/mL gentamicină la 4°C.

Cum ați determina susceptibilitatea acestui P. aeruginosa la gentamicină?

570

Tetracicline

Tetraciclinele sunt un grup de antibiotice cu spectru larg strâns înrudite produse de Streptomyces spp. Tetraciclirul interferează cu atașarea ARNt care poartă aminoacizii la ribozom la porțiunea 30S a ribozonului 70S, împiedicând adăugarea de aminoacizi la lanțul polipeptic în creștere. Nu interferează cu ribozomii mamiferelor deoarece nu pătrund foarte bine în celulele intacte ale mamiferelor. Cu toate acestea, cel puțin cantități mici sunt capabile să pătrundă în celula gazdă, așa cum este evident din faptul că rickettsiile și chlamydias patogene intracelulare sunt sensibile la tetracicline. Toxicitatea selectivă a acestor medicamente se datorează sensibilității mai mari a bacteriilor la nivel ribozomal, letrai yvlinvs riot < sunt eficiente împotriva spatelui gram-pozitiv și gram-negativ, dar pătrund bine în țesuturile corpului și sunt mai ales valoroase împotriva rickettziei intracelulare și a chlamidiei. Trei dintre cele mai frecvent utilizate tetracicline sunt oxitetraciclina (Terra mycin), clortetraciclina (Aureomycin) și tetraciclina însăși (Figura 20.11).

Sunt disponibile unele tetracicline semisintetice, cum ar fi doxiciclina și minociclina. Am avantajul unei retenții mai lungi în corp/

Fetraciclinele sunt folosite pentru a trata multe infecții ale tractului urinar, pneumonie micoplasmatică și infecții cu chlamydia și rickettsia. De asemenea, sunt utilizate frecvent ca medicamente alternative pentru boli precum sifilisul și gonoreea. Datorită spectrului lor larg, tetraciclinele suprimă adesea mirobiota intestinală normală, provocând tulburări gastro-intestinale și conducând adesea la suprainfectii, în special cu ciuperca Candida albicans. „Nu sunt recomandate copiilor, care ar putea prezenta o decolorare maronie a dinților, sau femeilor însărcinate, la care ar putea provoca leziuni hepatice. Tetraciclinele sunt printre cele mai obișnuite antibiotice adăugate în hrana animalelor, în cazul în care utilizarea lor se reduce la creșterea în greutate semnificativ mai rapidă; cu toate acestea, pot apărea și unele probleme de sănătate umană (vezi caseta de la pagina 583).

Glicilcicline

Glicilciclinele sunt o nouă clasă de antibiotice descoperită începând cu anul 2000. Sunt similare structural cu tetraciclinele. „Cel mai cunoscut exemplu este tigeciclina (Tygacil). Acesta este un antibiotic cu spectru larg, •acteriostatic, care se leagă de subunitatea ribozomală 30S, blocând sinteza proteinelor. Un avantaj important este că inhibă efectele

efluxului rapid, un mecanism important pentru •rezistența bacteriană la antibiotice (vezi pagina 580). Printre dezavantajele sale este că trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă lentă, este util în special împotriva MRSA și a tulpinilor multi-rezistente de Acinetohacter bautnanii.

Macrolide

Macrolidele sunt un grup de antibiotice numit pentru prezența unui inel lactonic macrociclic. Cea mai cunoscută macrolidă în uz clinic este eritromicina (Figura 20.12). Modul său de acțiune este inhibarea sintezei proteinelor, aparent prin blocarea tunelului prezentat în Figura 20.4a. Cu toate acestea, eritromicina nu este capabilă să pătrundă în pereții celulari ai majorității bacililor gram negativi. Prin urmare, spectrul său de activitate este similar cu cel al penicilinei G și este un medicament alternativ frecvent penicilinei. Deoarece poate fi administrat pe cale orală, un preparat de eritromicină cu aromă de portocale este

! Figura 20.12 Structura antibioticului antibacterian eritromicină, o macrolidă reprezentativă. Toate macrolidele au inelul lactonic macrociclic prezentat aici.

Cum afectează macrolidele bacteriile?

un înlocuitor frecvent al penicilinei în tratarea infecțiilor streptococice și stafilococice la copii. Eritromicina este medicamentul de alegere pentru tratamentul legionelozei, pneumoniei micoplasmatice și a altor câteva infecții.

Alte macrolide disponibile acum includ azitromicină și claritromicină. În comparație cu eritromicina, au un spectru antimicrobian mai larg și pătrund mai bine în țesuturi. Acest lucru este deosebit de important în tratamentul afecțiunilor cauzate de bacterii intracelulare, cum ar fi Chlamydia, o cauză frecventă a infecțiilor cu transmitere sexuală.

O nouă generație de macrolide semisintetice, ketolide, este în curs de dezvoltare pentru a face față rezistenței crescânde la alte macrolide. „Prototipul acestei generații este telitromicina (Kctek). Cu toate acestea, are o serie de restricții semnificative legate de toxicitate.

Streptogramine

Am menționat anterior că apariția agenților patogeni rezistenți la vancomicină constituie o problemă medicală gravă. Un răspuns poate fi un grup unic de antibiotice, streptograminele. „Primul dintre aceste medicamente care a fost eliberat, Synercid, este o combinație de două peptide ciclice, quinupristin și dalfopristin, care sunt înrudite la distanță cu macrolidele. „Ei blochează sinteza proteinelor prin atașarea la porțiunea 50S a ribozomului, la fel ca și alte antibiotice, cum ar fi cloramfenicolul. Synercid, totuși, acționează în puncte unic diferite ale ribozomului. Dalfopristinul blochează o etapă timpurie în sinteza proteinelor, iar quinupristinul blochează o etapă ulterioară. „Combinația face ca lanțuri peptidice incomplete să fie eliberate și este sinergică în acțiunea sa (vezi pagina 584). Synercid este

eficient împotriva unei game largi de bacterii gram-pozitive care sunt rezistente la alte antibiotice. Acest lucru face ca Synercid să fie deosebit de valoros, chiar dacă este scump și are o incidență mare a efectelor secundare adverse.

Oxazolidinone

„Oxazolidinonele sunt o altă nouă clasă de antibiotice dezvoltate ca răspuns la rezistența la vancomicină. Când FDA a aprobat această clasă de antibiotice în 2001, aceasta a reprezentat prima nouă clasă de antibiotice aprobată în 25 de ani. Ca și alte câteva antibiotice care inhibă sinteza proteinelor, antibioticele oxazolidinone acționează asupra ribozomului (vezi Figura 20.4). Cu toate acestea, ele sunt unice în ținta lor, legându-se de subunitatea ribozomală 50S aproape de punctul în care interfață cu subunitatea 30S. Aceste medicamente sunt complet sintetice, ceea ce poate face ca rezistența să fie mai lentă. Un membru al acestui grup de antibiotice este linezolid (Zyvox), utilizat în principal pentru combaterea MRSA.

Pleuromutiline

Derivații de fleuromutilină și oxazolidinonele reprezintă două dintre noile clase de antibiotice dezvoltate începând cu anul 2000 (a se vedea, de asemenea, următoarea discuție despre lipopeptide). Cele mai cunoscute exemple ale acestui grup sunt mutilina și retpamulina. Acestea vizează același punct pe ribozom ca și macrolidele, dar nu sunt afectate de rezistența la macrolide. Sunt eficiente împotriva bacteriilor grampozitive. Inițial un produs al ciupercii Plcurotis mutilus, majoritatea sunt acum derivați semisintetici.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce eritromicina, un antibiotic macrolid, are un spectru de activitate limitat în mare parte la bacteriile gram pozitive, chiar dacă modul său de acțiune este similar cu cel al tetraciclinelor cu spectru larg? 20-9

Leziuni ale membranei plasmatice

„Sinteza membranelor plasmatice bacteriene necesită sinteza acizilor grași ca blocuri de construcție. Cercetătorii în căutarea unei ținte atractive pentru noi antibiotice și-au concentrat atenția asupra acestui pas metabolic, care este diferit de biosinteza acizilor grași la om. Interferența cu acest proces stă la baza mai multor antibiotice și antimicrobiene. Un punct slab al acestei abordări este însă că mulți agenți patogeni bacterieni sunt capabili să preia acizii grași din ser. În mediul solului din care au fost izolate streptomicetele producătoare de antibiotice, acizii grași nu sunt disponibili. Exemple de antimicrobiene de succes care vizează sinteza acizilor grași sunt izoniazida (pagina 569) și triclosanul antibacterian de uz casnic (pagina 192).

Lipopeptide

Una dintre noile clase de antibiotice dezvoltate în ultimii ani a fost Lipopeptidele. Un exemplu este daptoniicina, produsă de un streptomicet și activă împotriva bacteriilor gram-

pozitive. Mecanismul aparent de acțiune este de a ataca membrana celulei bacteriene. „Aceasta are ca rezultat modificări structurale ale membranei, urmate de oprirea sintezei ADN-ului, ARN-ului și proteinelor - uciderea rapidă a bacteriilor. A fost aprobat pentru tratamentul infecțiilor cu SARM.

Polimixina B este un antibiotic bactericid eficient împotriva bacteriilor gram-negative. Timp de mulți ani, a fost unul din foarte puține medicamente utilizate împotriva infecțiilor cu Pseudomonas gram-negativ. Polimixina B este rar utilizată astăzi, cu excepția tratamentului topic al infecțiilor superficiale.

Atât bacitracina, cât și polimixina B sunt disponibile în unguente antiseptice fără prescripție medicală, în care sunt de obicei combinate cu neomicina, o aminoglicozidă cu spectru larg. Într-o excepție rară de la regulă, aceste antibiotice nu necesită rețetă.

Multe dintre peptidele antimicrobiene discutate la pagina 585 vizează sinteza membranei plasmatice.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

p** Dintre cele trei medicamente care se găsesc adesea în cremele antiseptice fără prescripție medicală — polimixina B, bacitracină și neomicina — care are un mod de acțiune cel mai asemănător cu cel al penicilinei? 20-1C

Inhibitori ai sintezei acidului nucleic (ADN/ARN).

Rifamicinele

„Cel mai cunoscut derivat al familiei de antibiotice rifamicină este rifampicina. Aceste medicamente sunt legate structural de macrolide și inhibă sinteza ARNm. De departe, cea mai importantă utilizare a rifampicinei este împotriva micobacteriilor în tratamentul tuberculozei și leprei. O caracteristică valoroasă a rifampicinei este capacitatea sa de a pătrunde în țesuturi și de a atinge niveluri terapeutice în lichidul cefalorahidian și abcese. Această caracteristică este probabil un factor important în activitatea sa antituberculară, deoarece agentul patogen al tuberculozei este de obicei localizat în interiorul țesuturilor sau macrofagilor. Un efect secundar neobișnuit al rifampicinei este apariția urinei roșii portocalii, a fecalelor, a salivei, a transpirației și chiar a lacrimilor.

Chinolone și fluorochinolone

La începutul anilor 1960, s-a dezvoltat medicamentul sintetic acid nalidixic - primul din grupul chinolonelor antimicrobiene: a exercitat un efect bactericid unic prin inhibarea selectivă a unei enzime (ADN giraza) necesară pentru replicarea ADN-ului. în anii 1980 a unui grup prolific de chinolone sintetice, fluorochinolone.

„Fluorochinolonele sunt împărțite în grupuri, fiecare dintre ele având un spectru de activitate progresiv mai larg. Cele mai timpurii generații includ norfloxacina și ciprofloxacina utilizate pe scară largă. Acesta din urmă este mai cunoscut sub numele său

comercial de Cipro și a avut o largă publicitate pentru utilizarea sa împotriva infecțiilor cu antrax. Un grup mai nou de fluorochinolone include gatifloxacina, gemifloxacina și nioxifloxacina. Aceste antibiotice, cu excepția moxifloxacinei, sunt adesea medicamentele de elecție pentru infecțiile tractului urinar și anumite tipuri de pneumonie. Ca grup, fluorochinolonele sunt relativ netoxice. Rezistența la acestea se poate dezvolta rapid, chiar și în timpul unui curs de tratament.

Q Sulfametoxazol, o sulfonamidă de sulfametoxazol care este un i

analog structural al *

PABA. competitiv J

inhibă sinteza 1

de acid dihidrofolic !

de la PABA •

o

V

Acid dihidrofolic

J Trimetoprim, a Trimetoprim

analog structural al ,

o porțiune de acid dihidrofolic, competitiv J

inhibă sinteza •

de acid tetrahidrofolic. !

Acid tetrahidrofolic

ADN

ARN

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce grup de antibiotice interferează cu ADN-giraza enzimei de replicare DN/\? 20-11

Inhibitori competitivi ai sintezei metaboliților esențiali

Sulfonamide

După cum sa menționat mai devreme, sulfonamidele sau sulfamidele au fost printre primele medicamente antimicrobiene sintetice utilizate pentru tratarea bolilor microbiene. Antibioticele au diminuat importanța medicamentelor sulfatice în chimioterapie, dar ele continuă să fie folosite pentru a trata anumite infecții ale tractului urinar și au alte utilizări specializate, ca în combinația de medicamente sulfadiazina de argint, folosită pentru controlul infecțiilor la pacienții cu arsuri. Sulfonamidele sunt de obicei bacteriostatice; acțiunea lor se datorează asemănării lor structurale cu acidul /wra-aminoben zoic (PABA) (vezi discuția și formulele de la pagina 118). Microbii sensibili la medicamentele sulfa trebuie să sintetizeze PABA, în timp ce oamenii îl ingerează cu dieta lor.

Probabil cel mai utilizat medicament sulfa astăzi este o combinație de trimetoprim și sulfametoxazol (TMP SMZ). „Aceasta combinație este un exemplu excelent de sinergie de droguri. Când este utilizat în combinație, este necesară doar 10% din concentrație, comparativ cu concentrațiile necesare atunci când fiecare medicament este utilizat singur. „De asemenea, combinația are un spectru mai larg de acțiune și reduce foarte mult apariția tulpinilor rezistente. (Sinergismul este discutat mai pe larg mai târziu în capitol; vezi Figura 20.23.)

Figura 20.13 ilustrează modul în care cele două medicamente interferează cu diferite etape ale unei secvențe metabolice care conduc la sinteza precursorilor proteinelor, ADN-ului și ARN-ului.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Atât oamenii, cât și bacteriile au nevoie de nutrientul esențial acid paraaminobenzoic; de ce, atunci, doar bacteriile sunt afectate de medicamentele sulfa? 20-12

Medicamente antifungice

Eucariotele, cum ar fi ciupercile, folosesc aceleași mecanisme pentru a sintetiza proteine și acizi nucleici ca și animalele superioare. Prin urmare este

Desigur, polienele rănesc membranele plasmatice fungice și nu membranele bacteriene?

mai greu de găsit un punct de toxicitate selectivă la eucariote decât la procariote. Mai mult, infecțiile fungice devin din ce în ce mai frecvente datorită rolului lor de infecții oportuniste la persoanele imunodeprimate, în special la cei cu SIDA.

Agenți care afectează sterolii fungici

Multe medicamente antifungice vizează sterolii din membrana plasmatică. În membranele fungice, sterolul principal este ergosterolul; în membranele animalelor, colesterolul. Când biosinteza ergosterolului într-o membrană fungică este întreruptă, membrana devine excesiv de permeabilă, ucigând celula. Inhibarea biosintezei ergosterolului este baza pentru toxicitatea selectivă a multor antifungice, care includ membri ai grupărilor polienă, azol și alilamină.

Polienele Amfotericina B este cel mai frecvent utilizat membru al antibioticelor poliene antifungice (Figura 20.14). Timp de mulți ani, amfotericina B, produsă de speciile Streptomyces de bacterii din sol, a fost un pilon al tratamentului clinic al bolilor fungice sistemice, cum ar fi histoplasmoza, coccidioidomicoza și blastomicoza. „Toxicitatea medicamentelor, în special pentru rinichi, este un factor puternic limitator în aceste utilizări. Administrarea medicamentului încapsulat în lipide (lipozomi) pare să minimizeze toxicitatea.

Azolii Unele dintre cele mai utilizate medicamente antifungice sunt reprezentate printre antibioticele azolice. Înainte de a-și face apariția, singurele medicamente disponibile pentru infecțiile fungice sistemice erau amfotericina B și tocina fluey (discutate mai târziu). „Primii azoli au fost imidazolii, cum ar fi clotrimazolul și miconazolul (Figura 20.15), care sunt acum vânduți fără prescripție medicală pentru aplicare locală pentru tratamentul micozelor cutanate, cum ar fi piciorul atletului și infecțiile vaginale cu drojdie. O adăugare importantă la acest grup a fost ketoconazolul, care are un spectru neobișnuit de larg de activitate printre ciuperci. Ketoconazolul, administrat oral, sa dovedit a fi o alternativă la amfotericina B pentru mulți

Cum afectează azolii ciupercile?

infecții fungice sistemice. Unguentele topice cu ketoconazol sunt folosite pentru a trata dermatomicozele pielii.

„Utilizarea ketoconazolului pentru infecțiile sistemice a scăzut atunci când au fost introduse antibioticele antifungice triazolice mai puțin toxice. Medicamentele originale de acest tip au fost fluconazolul și itraconazolul. Sunt mult mai solubile în apă, făcându-le mai ușor de utilizat și mai eficiente împotriva infecțiilor sistemice. Grupul de triazol s-a extins recent de la introducerea voriconazolului, care a devenit noul standard pentru tratamentul infecțiilor cu Aspergillus la pacienții imunodeprimați. Cel mai nou medicament cu triazol care urmează să fie aprobat este posaconazolul, care va fi probabil utilizat pentru a trata o serie de infecții fungice sistemice.

Alilamine „Alilaminele reprezintă o clasă de antilungali care inhibă biosinteza ergosterolilor într-o manieră care este distinctă din punct de vedere funcțional. Terbinafina și naftifina, exemple din acest grup, sunt utilizate frecvent atunci când apare rezistența la antifungice de tip azol.

Agenți care afectează pereții celulari fungici

Peretele celular fungic conține compuși unici pentru aceste organisme. În afară de ergosterol, o țintă principală pentru toxicitatea selectivă printre acești compuși este p-glucanul. O nouă clasă de medicamente antifuncționale este echinocandinele, care inhibă biosinteza glucanilor, rezultând un perete celular incomplet și liză celulară. Un membru al grupului de echinocandine, caspofungin (Cancidas), este de așteptat să devină deosebit de valoros pentru combaterea Aspergillu-ului sistemic. infecții la persoanele al căror sistem imunitar este compromis. De asemenea, este eficient împotriva unor ciuperci importante precum Candida spp.

Agenți care inhibă acizii nucleici

Flucitozina, un analog al pirimidin-citozinei, interferează cu biosinteza ARN-ului și, prin urmare, cu sinteza proteinelor. Toxicitatea selectivă constă în capacitatea celulei fungice de a converti flucitocina în 5-fluorouracil, care este încorporat în ARN și în cele din urmă perturbă sinteza proteinelor. Celulelor de mamifere le lipsește enzima care să facă această conversie a medicamentului. Flucitozina are un spectru îngust de activitate, iar toxicitatea pentru rinichi și măduva osoasă limitează și mai mult utilizarea acesteia.

Alte medicamente antifungice

Griseofulvina este un antibiotic produs de o specie de Penicillium. Are proprietatea interesantă de a fi activ împotriva infecțiilor fungice dermatofite superficiale ale părului (tinea capitis sau pecingine) și unghiilor, chiar dacă calea sa de administrare este orală. Se pare că medicamentul se leagă selectiv de keratina găsită în piele, foliculii de păr și unghii. Modul său de acțiune este în primul rând de a bloca ansamblul microtubulilor, care interferează cu mitoza și, prin urmare, inhibă reproducerea fungică.

Tolnaftatul este o alternativă comună la miconazol ca agent topic pentru tratamentul piciorului atletului. Mecanismul său de acțiune nu este cunoscut. Acidul undecilenic este un acid gras care are activitate antifungică împotriva piciorului atletului, deși nu este la fel de eficient ca tolnaftatul sau imidazolii.

Pentamidina este utilizată în tratarea pneumoniei cu Pneumocystis, o complicație frecventă a SIDA. De asemenea, este util în tratarea mai multor boli tropicale cauzate de protozoare. Modul de acțiune al medicamentului este necunoscut, dar se pare că se leagă de ADN.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce sterol din membrana celulară a ciupercilor este ținta cea mai comună pentru acțiunea antifungică? 20-13

Medicamente antivirale

În părțile dezvoltate ale lumii, se estimează că cel puțin 60% dintre bolile infecțioase sunt cauzate de viruși și aproximativ 15% de bacterii. În fiecare an, cel puțin 90% din populația SUA suferă de o boală virală. Chiar și așa, în comparație cu numărul de antibiotice disponibile pentru tratarea bolilor bacteriene, există relativ puține medicamente antivirale. Multe dintre medicamentele antivirale recent dezvoltate sunt direcționate împotriva HIV, agentul patogen responsabil de pandemia SIDA. Prin urmare, ca aspect practic, discuția despre antivirale este adesea împărțită în agenți care sunt direcționați către chimioterapia HIV (vezi pagina 542) și cei cu aplicații mai generale non-HIV) (vezi Tabelul 20.5).

Deoarece virusurile se replic în celulele gazdei, foarte adesea folosind mecanismele genetice și metabolice ale celulelor proprii ale gazdei, este relativ dificil să țintim virusul fără a deteriora mașinile celulare ale gazdei. Multe dintre antiviralele utilizate astăzi sunt analogi ai componentelor ADN-ului sau ARN-ului viral. Cu toate acestea, pe măsură ce se cunoaște mai multe despre reproducerea virușilor, mai multe ținte se sugerează pentru acțiune antivirală.

Nucleozide și analogi de nucleotide

O țintă timpurie, evidentă pentru medicamentele antivirale a fost etapa de revers transcriptază găsită în virusurile ARN (pagina 253) și neutilizată în ADN-ul uman. „Familia sa de medicamente a fost compusă în principal din analogi nucleozidici și nucleotidici (pagina 47). Dintre analogii nucleozidici, aciclovirul este cel mai utilizat (Figura 20.16). Deși este cel mai bine cunoscut pentru tratarea herpesului genital, este în general util sau pentru majoritatea infecțiilor cu virus herpes, în special la persoanele imunodeprimate. Medicamentele antivirale famciclovir, care pot fi administrate pe cale orală, și ganciclovir sunt derivați ai aciclovirului și au un mod de acțiune similar. Ribavirina seamănă cu guanina nucleozidă și accelerează rata de mutație deja mare a virusurilor ARN până când acumularea de erori ajunge la un punct de criză, ucigând virusul. Analogul nucleozidic laniivudina este utilizat pentru tratarea hepatitei B. Mai recent, un analog nucleotidic, adefovir dipivoxil (Hepsera), a fost introdus pentru pacienții rezistenți la nucleozida laniivudină. Un analog nucleozidic, cidofovir. este utilizat în prezent pentru tratarea infecțiilor cu citomegalovirus ale ochiului, dar acest medicament este deosebit de interesant deoarece se arată promițător ca posibil tratament al variolei.

Alți inhibitori enzimatici

Doi inhibitori ai enzimei neuraminidaze (pagina 699) au fost introduși pentru tratamentul gripei. Ihese arc zanamivir (Relenza) și oscltantivir (Tamiflu).

interferoni

Celulele infectate cu un virus produc adesea interferon, care inhibă răspândirea în continuare a infecției. Interferonii sunt clasificați ca citokine, discutate în Capitolul 17. Interferonul alfa (vezi Capitolul 16, pagina 471) este în prezent un medicament de elecție

pentru infecțiile cu hepatită virală. „Producerea de interferoni poate fi stimulată de un antiviral recent introdus, imiquimodl. Acest medicament este adesea prescris pentru tratarea verucilor genitale.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

c) unul dintre cele mai utilizate antivirale, aciclovirul, inhibă sinteza ADN-ului. Oamenii sintetizează și ADN-ul, așa că de ce medicamentul este încă util în tratarea infecțiilor virale? 20 14

Antivirale pentru tratarea HIV/SIDA

„Interesul pentru tratamente eficiente pentru pandemia de infecții cu HIV necesită o discuție separată a numeroaselor medicamente antivirale dezvoltate pentru aceasta. HIV este un virus ARN, iar reproducerea sa depinde de enzima transcriptaza inversă, care controlează sinteza ARN din ADN (vezi pagina 388). De fapt, termenul antiretroviral implică în prezent că un medicament este utilizat pentru a trata infecțiile cu HIV (vezi discuția despre HA ART la pagina 553). Un exemplu bine cunoscut de analog nucleozidic este zidovudina. Un exemplu de analog de nucleotide este tenofovirul. Având în vedere numărul mare de medicamente necesare pentru tratarea HIV, în special pentru a minimiza dezvoltarea tulpinilor rezistente, au fost dezvoltate combinații de medicamente. Un exemplu este Atripla, care combină tenofovir, emtricitabină și efavirenz.

Nu toate medicamentele care inhibă transcriptaza inversă sunt analogi nucleozidici sau nucleotidici. De exemplu, câțiva agenți non-nucleozidici, cum ar fi nevirapina, blochează sinteza ARN prin alte mecanisme.

Pe măsură ce reproducerea HIV a devenit mai bine înțeleasă, au devenit disponibile și alte abordări ale controlului acestuia. Când celula gazdă (în direcția HIV care infectează) produce un nou virus, trebuie să înceapă prin a tăia proteinele mari cu enzime protează.

Cm

Guanina HN HN C ' %

I II CH IH ț

h?nc^n^c»nz n2Tc^n|Jcxn/

hoch2

HO H

Deoxiguanozină 1 Aciclovir

(a) Aciclovirul seamănă structural cu nucleozidul deoxiguanozină.

(b) Enzima timidin kinaza combină fosfații cu nucleozide pentru a forma nucleotide, care sunt apoi încorporate.

Încorporat în ADN

în ADN.

ADN polimeraza blocată de nucleotide false. Asamblarea ADN-ului se oprește.

Aciclovir

(seamănă cu

nucleozidă) .

Fie jre 20.16 Structura și funcția medicamentului antiviral aciclovir.

De ce sunt în general dificil de tratat infecțiile virale cu acjr nts chimioterapice?

„Fragmentele rezultate sunt apoi folosite pentru a asambla noi viruși. Analogii secvențelor de aminoacizi din proteinele mari pot servi ca inhibitori ai acestor proteaze prin interferarea competitivă cu activitatea lor”. Inhibitorii de protează atazanavir, indinavir și saquinavir s-au dovedit deosebit de eficienți atunci când sunt combinați cu inhibitori sau revers transcriptază.

Medicamentele care folosesc noi ținte ale reproducerii HIV sunt luate în considerare, iar câteva sunt supuse unor teste clinice. Printre aceștia se numără inhibitorii de integrază, care inhibă o enzimă care integrează ADN-ul viral în ADN-ul celulei infectate. Firul acestei noi clase de antivirale HIV care urmează să fie aprobat este raltegrav •.

Infecția virală necesită evident intrarea în celulă. Inhibitorii de intrare includ antivirale care vizează receptorii pe care H îi folosește pentru a se lega de celulă înainte de intrare", cum ar fi C(.R5 (vezi Figura 19.13, pagina 546). "Primul dintr-o clasă de medicamente care vizează această etapă de infecție este nuiraviroc. Intrarea" HIV în celulă poate fi, de asemenea, blocată de inhibitorii de fuziune, cum ar fi peptida de sinteză, blocarea celulelor enfuhivir. fuziunea și intrarea prin imitarea unei regiuni a anvelopei gp41 HIV-1 (din nou, vezi Figura 19.13).

Medicamente antiprotozoare și antihelmintice

Timp de sute de ani, chinina din scoarța arborelui de china peruan a fost singurul medicament cunoscut ca fiind eficient pentru tratarea unei infecții parazitare (malaria).

Nativii peruani observaseră că chinina, care este un relaxant muscular eficient, controla tremurul simptomatic al febrei malarie. De fapt, această caracteristică nu are legătură cu toxicitatea chininei la protozoarele care provoacă malaria. A fost introdus pentru prima dată în Europa la începutul anilor 1600 și a fost cunoscut sub numele de „pulberea iezuiților". Acum există multe medicamente antiprotozoare și antihelmintice, deși multe dintre ele sunt încă considerate experimentale. „Acest lucru nu împiedică utilizarea lor, totuși, de către medici calificați. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) furnizează câteva dintre ele la cerere, atunci când nu sunt disponibile comercial.

Medicamente antiprotozoare

hiinina este încă folosită pentru a controla boala protozoare a malariei, dar derivații sintetici, cum ar fi clorochina, au înlocuit-o în mare măsură. 1 sau prevenirea malariei în zonele în care boala a dezvoltat rezistență la clorochină, noul medicament meflochina (Lariam) este adesea recomandat, deși au fost raportate reacții adverse psihiatrice grave.

Pe măsură ce rezistența la cel mai utilizat și mai ieftin medicament, clorochina, devine aproape universală, produsele unui arbust chinezesc, terapiile combinate pe bază de artemisinină și artemisinină (ACT) au devenit principalul tratament al mariei. Artemisinina a fost un medicament tradițional chinezesc folosit de mult pentru controlul febrei: oamenii de știință chinezi, urmând acest exemplu, i-au identificat proprietățile antimalarice în 1971. ACT-urile acționează prin uciderea stadiilor asexuate ale Plasmodium spp. în figura sanguină 12.18 de la pagina 352) și afectează și etapele sexuale care transmit infecția cu țânțari. În comparație cu corochinină, ACT sunt scumpe - o problemă în zonele predispuse la malarie. Acest lucru a condus la distribuirea pe scară largă a ACT-uri contrafăcute cu costuri reduse, dar ineficiente. Unele dintre acestea conțin suficient medicament autentic pentru a evita testele simple, dar aceste doze mici accelerează dezvoltarea rezistenței.

Quinacrina este medicamentul de elecție pentru tratarea giardiozei bolii protozoare. I >iodohidroxichina (iodochinolul) este un medicament important prescris pentru mai multe boli intestinale amebiene, dar doza acestuia trebuie controlată cu atenție pentru a evita afectarea nervului optic.

Metronidazolul (Flagyl) este unul dintre cele mai utilizate medicamente antiprotozoare. Este unic prin faptul că acționează nu numai împotriva protozoarelor parazite, ci și împotriva bacteriilor obligatorii anaerobe. De exemplu, ca agent antiprotozoar, este medicamentul de elecție pentru vaginita cauzată de Trichomonas vaginalis. Este, de asemenea, utilizat în tratarea giardiozei și a dizenteriei amebiane. Modul de acțiune este de a interfera cu metabolismul anaerob, pe care, de altfel, acești protozoare îl împart cu anumite bacterii obligatorii anaerobe, cum ar fi Clostridium.

Tinidazolul, un medicament asemănător metronidazolului, este eficient în tratarea giardiozei, amebiazei și trichomonazei. Un alt agent antiprotozoar, și primul care a fost aprobat pentru chema- rafia diareei cauzate de Cryptosporidium hominis, este nitazoxanida. Este activ în

tratarea giardiozei și amebiazei. Interesant este că este eficient și în tratarea mai multor boli helmintice, precum și în acțiune împotriva unor bacterii anaerobe.

Medicamente antihelmintice

Odată cu popularitatea crescută a sushi-ului, o specialitate japoneză făcută adesea cu pește crud, CDC a început să observe o incidență crescută a infecțiilor cu tenii. Pentru a estima incidența, CDC documentează cererile de niclosamidă, care este prima alegere obișnuită în tratament. Medicamentul este eficient deoarece inhibă producția de ATP în condiții aerobe. Praziquantel este aproximativ la fel de eficient pentru tratamentul teniei; ucide viermii prin modificarea permeabilității membranelor lor plasmatice. Praziquantel are un spectru larg de activitate și este foarte recomandat pentru tratarea mai multor boli cauzate de accidente, în special schistosomiaza. Determină helminții să sufere spasme musculare și, de asemenea, îi face susceptibili la atacul sistemului imunitar. Aparent, acțiunea sa expune antigene de suprafață, la care anticorpii pot ajunge apoi.

Mebendazolul și albendazolul sunt antihelmintice cu spectru larg care au puține efecte secundare și au devenit medicamentele de alegere pentru tratarea multor infecții helmintice intestinale. Modul de acțiune al ambelor medicamente este de a inhiba formarea microtubulilor în citoplasmă, care interferează cu absorbția nutrienților de către parazit. Aceste medicamente sunt utilizate pe scară largă și în industria zootehnică; pentru aplicații veterinare sunt relativ mai eficiente la animalele rumegătoare.

Ivermectina este un medicament cu o gamă largă de aplicații. Se știe că este produs de o singură specie de organism, Streptomyces avermectinius, care a fost izolat din sol din apropierea unui teren de golf japonez. Este eficient împotriva multor nematozi (viermi rotunzi) și a mai multor acarieni (cum ar fi râia), căpușe și insecte (cum ar fi păduchii de cap). (Unii acarieni și insecte se întâmplă să împartă anumite canale metabolice similare cu helminții afectați.) Utilizarea sa principală a fost în industria zootehnică ca un antihelmintic cu spectru larg. Modul exact de acțiune este incert, dar rezultatul final este paralizia și moartea helminților fără a afecta gazdele mamifere.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care a fost primul medicament disponibil pentru utilizare împotriva infecțiilor parazitare? 20-15

Teste pentru a ghida chimioterapia

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

20-16 Descrieți două teste pentru sensibilitatea microbiană la agenți chimioterapeutici.

Diferite specii și tulpini microbiene au grade diferite de susceptibilitate la diferiți agenți chimioterapeutici. În plus,

Figura 20.17 Metoda de difuzie pe disc pentru determinarea activității antimicrobienelor. Fiecare disc conține un agent chimioterapeutic diferit, care difuzează în agarul din jur. Zonele clare indică inhibarea creșterii microorganismului tamponat pe suprafața agarului.

Care agent este cel mai eficient împotriva bacteriei testate?

susceptibilitatea unui microorganism se poate modifica în timp, chiar și în timpul terapiei cu un anumit medicament. Astfel, un medic trebuie să cunoască sensibilitățile agentului patogen înainte de a putea începe tratamentul. Cu toate acestea, medicii adesea nu pot aștepta testele de sensibilitate și trebuie să înceapă tratamentul pe baza estimării lor „cea mai bună presupunere" a agentului patogen cel mai probabil care cauzează boala.

Mai multe teste pot fi utilizate pentru a indica care agent chimioterapeutic este cel mai probabil să combată un anumit agent patogen. Cu toate acestea, dacă organismele au fost identificate - de exemplu, Pseudomonas aeruginosa, streptococi beta-hemolitici sau gonococi, anumite medicamente pot fi selectate fără teste specifice pentru sensibilitate. Testele sunt necesare numai atunci când susceptibilitatea nu este previzibilă sau când apar probleme de rezistență la antibiotice.

Metodele de difuzie

Probabil cea mai utilizată metodă de testare, deși nu neapărat cea mai bună, este metoda de difuzie pe disc, cunoscută și sub denumirea de test Kirby-Bauer (Figura 20.17). O placă Petri care conține un mediu de agar este inoculată („însămânțată") uniform pe întreaga sa suprafață cu o cantitate standardizată de organism de testat. Apoi, discuri de hârtie de filtru impregnate cu concentrații cunoscute de agenți chimioterapeutici sunt plasate pe suprafața de agar solidificat. În timpul incubației, agenții chimioterapeutici difuzează pe discuri în agar. Cu cât agentul difuzează mai departe pe disc, cu atât concentrația sa este mai mică. Dacă agentul chimioterapeutic este eficient, în jurul discului se formează o zonă de inhibiție după o perioadă de timp.

Figura 20.18 Testul E (pentru epsilometru), o metodă de difuzie în gradient care determină sensibilitatea la antibiotice și estimează minime: concentrație inhibitorie (MIC). Fâșia de plastic, care este așezată pe o suprafață de agar inoculată cu bacterii de testat, conține un gradient de tachinare crescut al antibioticului:. MIC în pg/rnl este clar arătat.

Care este MIC-ul testului E din stânga?

incubaţie dardizată. Diametrul zonei poate fi mărit; în general, cu cât zona este mai mare, cu atât microbul este mai sensibil la antibiotic. Diametrul zonei este comparat cu un tabel standard pentru acel medicament și concentrație, iar organismul este raportat ca fiind sensibil, intermediar sau rezistent. Pentru un medicament cu solubilitate slabă, totuși, zona de inhibiție care indică faptul că microbul este sensibil va fi mai mică decât la un alt Iru care este mai solubil și s-a difuzat mai larg. Rezultatele obținute prin metoda difuzării pe disc sunt adesea inadecvate pentru multe scopuri clinice. Cu toate acestea, testul este simplu și ieftin și este cel mai adesea utilizat atunci când nu sunt disponibile facilități de laborator mai sofisticate.

O metodă de difuzie mai avansată, testul E, permite unui tehnician lai să estimeze concentrația inhibitorie minimă (MIC), cea mai scăzută concentrație de antibiotic care previne creșterea bacteriană vizibilă. O bandă acoperită cu plastic conține un gradient de concentrații de antibiotice, iar MIC poate fi citit dintr-o mare! imprimat pe bandă (Figura 20.18).

Teste de diluare a bulionului

O slăbiciune a metodei de difuzie este că nu descurajează dacă un medicament este bactericid și nu doar bacteriostatic. Un test de diluare a bro este adesea util pentru a determina MIC și concentrația bactericidă minimă (MBC) a unui medicament a^ytimicrobi. CMI este determinată prin realizarea unei secvențe de concentrații descrescătoare ale medicamentului într-un bulion, care este apoi inoculat cu bacteriile de testat (Figura 20.19). Godeurile care nu prezintă creștere (concentrație mai mare decât MIC) pot fi cultivate în bulion sau pe plăci de agar fără medicament. Daca cresterea are loc in aceasta

bulion, medicamentul nu a fost bactericid și poate fi determinat MBC. Determinarea MIC și MBC este importantă deoarece evită utilizarea excesivă sau eronată a antibioticelor scumpe și minimizează șansa de reacții toxice pe care le-ar putea provoca dozele mai mari decât este necesar.

Testele de diluare sunt adesea foarte automatizate. Medicamentele sunt achiziționate deja diluate în bulion în godeuri formate într-o rază de plastic. O suspensie din organismul de testat se prepară și se inoculează în toate godeurile simultan cu un dispozitiv special de inoculare. După incubare, turbiditatea poate fi citită vizual, deși laboratoarele clinice cu sarcini mari de lucru pot citi tăvile cu scanere speciale care introduc datele într-un computer care oferă o imprimare a MIC.

Alte teste sunt utile și pentru clinician; o determinare a capacității microbilor de a produce 0-lactamază este un exemplu. O metodă populară, rapidă, folosește o cefalosporină care își schimbă culoarea atunci când inelul său 0-lactamic este deschis. În plus, o măsurare a concentrației serice a unui antimicrobian este deosebit de importantă atunci când sunt utilizate medicamente toxice. „Aceste teste tind să varieze în funcție de medicament și pot să nu fie întotdeauna potrivite pentru laboratoare mai mici.

„Personalul spitalului responsabil cu controlul infecțiilor întocmește rapoarte periodice numite antibiograme care înregistrează susceptibilitatea organismelor întâlnite clinic. „Aceste rapoarte sunt deosebit de utile pentru depistarea apariției tulpinilor de agenți patogeni rezistenți la antibioticele utilizate în instituție.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

În testul de difuzie pe disc (Kirby Bauer), zona de inhibiție care indică sensibilitatea în jurul discului variază în funcție de antibiotic. De ce? 20-16

Caz clinic

Dr. Singh trimite proba ei de P. aeruginosa la CDC pentru analiză. (Oftalmologul din celălalt caz de P. aeruginosa trimite și el o probă.) Utilizând un test de diluare a bulionului, MIC împotriva acestor bacterii este de 100 pg/rnl. Timpul de reducere zecimală (DRT) al gentamicinei împotriva acestei bacterii la 4°C a fost determinat a fi de 4 zile și la 23°C, 20 min.

Cât timp ar fi necesar pentru a ucide 200 de celule la?

, fiecare temperatură? (Sugestie: vezi capitolul 7.)

579

Rezistența la medicamentele antimicrobiene

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

20-17 Descrieți mecanismele rezistenței la medicamente.

Unul dintre triumfurile medicinei moderne a fost dezvoltarea antibioticelor și a altor antimicrobiene. Dar dezvoltarea rezistenței la acestea de către microbii țintă este o preocupare tot mai mare. Ib ilustrez acest concept, populațiile umane au adesea o rezistență relativă la boli la care au fost expuse de multe generații. De exemplu, când europenii au colonizat pentru prima dată climele tropicale, ei s-au dovedit foarte sensibili la boli la care nu fuseseră niciodată expuși, deși populațiile locale erau relativ rezistente. Antibioticele reprezintă, într-un fel, o boală pentru bacterii. Când sunt expuși pentru prima dată la un nou antibiotic, susceptibilitatea microbilor tinde să fie ridicată, iar rata mortalității acestora este, de asemenea, mare; ar putea fi doar o mână de supraviețuitori dintr-o

LW I 1.11

I Rezistența bacteriană la antibiotice

1. Blocarea intrării

Antibiotic

Antibiotic

| Moleculă țintă modificată

3. Alterarea moleculei țintă

Antibiotic

Acțiune enzimatică

4. Eflux de antibiotic

2. Inactivarea de către enzime 1

Antibiotic inactivat

CONCEPTE-CHEIE

Există doar câteva mecanisme de rezistență microbiană la agenții antimicrobieni 1: blocarea intrării medicamentului în celulă, inactivarea medicamentului de către enzime, alterarea locului țintă al medicamentului, efluxul medicamentului din celulă sau alterarea căilor metabolice ale gazdei.

Mecanismele rezistenței bacteriene la antibiotice sunt limitate. Cunoașterea acestor mecanisme este esențială pentru înțelegerea limitelor utilizării antibioticelor.

populație de miliarde. „Microbii supraviețuitori au, de obicei, anumite caracteristici genetice care explică supraviețuirea lor, iar descendenții lor sunt la fel de rezistenți.

Astfel de diferențe genetice apar din mutații aleatorii. Aceste diferențe mutaționale pot fi răspândite orizontal între bacterii prin procese precum conjugarea (pagina 282) sau transducția (pagina 234). Rezistența la medicamente este adesea purtată de plasmide sau de segmente mici de ADN numite transpozoni, care pot sări de la o bucată de ADN la alta ((.capitolul 8, pagina 23/). Unele plasmide, inclusiv cele numite factori de rezistență (R), pot fi transferate între celulele bacteriene dintr-o populație și între populații bacteriene diferite, dar strâns înrudite (vezi Figura 8.23 care conțin adesea mai multe gene de rezistență, pagina 8.28). antibiotice.

Odată dobândită, însă, mutația este transmisă prin reproducere normală, iar descendenții poartă caracteristicile genetice ale microbilor părinte. Din cauza ratei rapide de reproducere a bacteriilor, trece doar un timp scurt până când practic întreaga populație este rezistentă la noul antibiotic.

Bacteriile care sunt rezistente la un număr mare de antibiotice sunt denumite în mod popular superbuguri. Deși cel mai mediatizat dintre microbii este MRSA (pagina 568), statutul de superbug a fost, de asemenea, atribuit unei game de bacterii, atât gram-pozitive, cât și gramnegative. Deseori citate printre acestea sunt Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baunianii, Pseudomonas aeruginosa și specii de Enterobacter. În fața infecțiilor cu astfel de agenți patogeni, știința medicală are doar opțiuni de tratament limitate.

Mecanisme de rezistență

Există doar câteva mecanisme majore prin care bacteriile devin rezistente la agenții chimioterapeutici. Vezi Figura 20.20. Cel puțin o bacterie supărătoare din punct de vedere clinic, Acinetobacter baunianii, a dezvoltat rezistență prin intermediul tuturor celor cinci locuri țintă majore ilustrate în Figura 20.20.

Distrugerea sau inactivarea enzimatică a medicamentului Distrugerea sau inactivarea de către enzime afectează în principal antibioticele care sunt produse naturale, cum ar fi penicilinele și cefalosporinele. Grupele chimice total sintetice de antibiotice, cum ar fi fluorochinolonele, sunt mai puțin susceptibile de a fi afectate în acest mod, deși pot fi neutralizate în alte moduri. Acest lucru poate reflecta pur și

simplu faptul că microbii au avut mai puțini ani să se adapteze la aceste structuri chimice necunoscute. Antibioticele penicilină/cefalosporină, precum și carbapenemele, au o structură, inelul p-lactamic, care este ținta enzimelor p-Iactamaze care îl hidrolizează selectiv. Aproape 200 de variații ale acestor enzime sunt acum cunoscute, fiecare eficientă împotriva variațiilor minore ale structurii inelului 0-lactamic. Când a apărut prima dată această problemă, molecula de bază de penicilină a fost modificată. Primul dintre aceste medicamente rezistente la penicilinază a fost meticilină (vezi pagina 568), dar rezistența la meticilină a apărut curând. „Cea mai cunoscută dintre aceste bacterii rezistente este agentul patogen MRSA, care este rezistent la practic toate antibioticele, nu doar meticilină (vezi caseta de la pagina 423). Într-un an recent, CDC a atribuit 19.000 de decese acestui agent patogen. La pacienții din spital, infecțiile invazive cu MRSA pot provoca o mortalitate de până la 20%. De asemenea, S. aureus nu este singura bacterie de îngrijorare; alți agenți patogeni importanți, cum ar fi Streptococcus pneumoniae, au dezvoltat și rezistență la antibioticele [3-lactamice. În plus, MRSA a continuat să dezvolte rezistență împotriva unei succesiuni de noi medicamente precum vancomicina („antibioticul de ultimă instanță”), chiar dacă acest antibiotic are un mod de acțiune împotriva sintezei peretelui celular care este total diferit de cel al penicilinelor. Aceste bacterii foarte adaptabile au dezvoltat chiar rezistență împotriva combinațiilor de antibiotice care includ acidul clavulanic, dezvoltat în mod specific ca inhibitor al p-lactamazelor (vezi pagina 568). La început, MRSA a fost aproape exclusiv o problemă în spitale și în instituții similare legate de sănătate, reprezentând aproximativ 20% din infecțiile sanguine de acolo. Cu toate acestea, acum este cauza unor focare frecvente în comunitatea generală, este mai virulentă și afectează indivizi altfel sănătoși. Aceste tulpini produc o toxină, o leucocidină, care distruge neutrofilele, o apărare înnăscută primară împotriva infecțiilor. În consecință, terminologia descriptivă diferențiază acum MRSA asociată comunității de MRSA asociată asistenței medicale. Există o nevoie evidentă de teste rapide pentru a detecta bacteriile MRSA (în general din tampoane nazale), astfel încât infecțiile să poată fi izolate și transmisia redusă. „Cele mai promițătoare dintre acestea se bazează pe tehnologia PCR și dau rezultate bune în 1 sau 2 ore.

Prevenirea pătrunderii la locul țintă în cadrul microbilor

Bacteriile ^ram-negative sunt relativ mai rezistente la antibiotice datorită naturii peretelui lor celular, care limitează absorbția multor molecule la mișcări prin deschideri numite porine (vezi pagina 86). Unii mutanți bacterieni modifică deschiderea porinelor astfel încât antibioticele nu pot pătrunde în spațiul periplasmatic. Poate și mai important, atunci când p-lactamazele sunt prezente în spațiul periplasmatic, antibioticul rămâne în afara celulei, unde enzima, care este prea mare pentru a intra chiar și printr-o porină nemodificată, o poate ajunge și inactiva.

Modificarea locului țintă al medicamentului

Sinteza proteinelor implică mișcarea unui ribozom de-a lungul unei catene de ARN mesager, așa cum se arată în Figura 20.4. Mai multe antibiotice, în special cele din grupele aminoglicozide, tetracicline și macrolide, utilizează un mod de acțiune care inhibă sinteza proteinelor la acest loc. Modificările minore la acest site pot neutraliza efectele antibioticelor fără a afecta semnificativ funcția celulară.

Interesant, mecanismul principal prin care MRSA a câștigat ascendență asupra meticilinei nu a fost printr-o nouă enzimă de inactivare, ci prin modificarea proteinei de legare a penicilinei (PBP) de pe membrana celulei. Antibioticele p-lactamice acționează prin legarea cu PBP, care este necesar pentru a iniția ruperea încrucișată a peptidoglicanului și a forma peretele celular. Tulpinile de MRSA devin rezistente deoarece au un PBP suplimentar, modificat. „Antibioticele continuă să inhibe activitatea PBP-urilor normale, împiedicând participarea acestora la formarea peretelui celular. Dar PBP suplimentar prezent pe mutanți, deși se leagă slab cu antibioticul, permite totuși sinteza pereților celulari care este adecvat pentru supraviețuirea tulpinilor de MRSA.

Caz clinic

Ar fi nevoie de 1? zile pentru a ucide 200 de celule la 4°C și 60 de minute la 23°C. Gentamicina este mai eficientă la temperatura mai caldă, dar țesuturile se vor deteriora prea repede la această temperatură. Prin urmare, corneele sunt depozitate la 4 °C pentru a păstra țesutul, chiar dacă gentamicina este mai puțin eficientă la 4 °C.

Cum ar putea să contribuie depozitarea corneei în gentamicină la aceste infecții

581

Eflux rapid (ejecție) a antibioticului

Anumite proteine din membranele plasmatice ale bacteriilor gram negative acționează ca pompe care expulzează antibioticele, împiedicându-le să atingă o concentrație eficientă. Acest mecanism a fost observat inițial cu antibioticele tetracicline, dar conferă rezistență practic tuturor claselor majore de antibiotice. Bacteriile au în mod normal multe astfel de pompe de eflux pentru a elimina substanțele toxice.

Variații ale mecanismelor de rezistență

Apar și variații ale acestor mecanisme. De exemplu, un microbi ar putea deveni rezistent la trimetoprim prin sintetizarea unor cantități foarte mari din enzima împotriva căreia este țintit medicamentul. În schimb, antibioticele poliene pot deveni mai puțin eficiente atunci când organismele rezistente produc cantități mai mici de steroli împotriva cărora medicamentul este eficient. De o preocupare deosebită este posibilitatea ca astfel de mutanți rezistenți să înlocuiască tot mai mult populațiile normale susceptibile. Figura 20.21 arată cât de rapid crește numărul de bacterii pe măsură ce se dezvoltă rezistența.

Utilizarea abuzivă a antibioticelor

Antibioticele au fost mult folosite greșit, nicăieri mai mult decât în zonele mai puțin dezvoltate ale lumii. Personalul bine pregătit este limitat, mai ales în zonele rurale, ceea ce este poate unul dintre motive

[•1 Acest test a folosit streptomicina și o bacterie gram-negativă. Cum ar fi arătat liniile dacă ar fi fost penicilina G

antibioticul?

antibioticele pot fi achiziționate aproape universal fără prescripție medicală în aceste țări. Un sondaj în Bangladeshul rural, de exemplu, a arătat că doar 8% dintre antibiotice au fost prescrise de un medic. În mare parte din lume, antibioticele sunt vândute pentru a trata durerile de cap și pentru alte utilizări necorespunzătoare (Figura 20.22). Chiar și atunci când utilizarea antibioticelor este adecvată, regimurile de doze sunt de obicei mai scurte decât este necesar pentru a eradica infecția, încurajând astfel supraviețuirea tulpinilor rezistente la bacterii. Antibioticele învechite, adulterate (impure) și chiar contrafăcute sunt frecvente.

Lumea dezvoltată contribuie, de asemenea, la creșterea rezistenței la antibiotice. CDC estimează că în Statele I nite, 30% dintre prescripțiile de antibiotice pentru infecțiile urechii, 100% dintre prescripțiile pentru răceala comună și 50% dintre prescripțiile pentru durerile de gât au fost inutile sau inadecvate pentru tratarea agentului patogen problema. Cel puțin jumătate din cele peste 100.000 de tone de antibiotice consumate în Statele Unite în fiecare an nu sunt folosite pentru a trata bolile, ci sunt folosite în hrana animalelor pentru a promova creșterea – o practică despre care mulți oameni consideră că ar trebui controlată (vezi căsuța de pe pagina următoare).

Cum duce această practică la dezvoltarea unor tulpini rezistente de

Costul și prevenirea rezistenței

Rezistența la antibiotice este costisitoare în multe privințe, dincolo de cele care sunt evidente în rate mai mari de boală și mortalitate. Dezvoltarea de noi medicamente care să le înlocuiască pe cele care și-au pierdut eficacitatea este costisitoare. Aproape toate aceste medicamente vor fi mai scumpe, uneori cu prețuri într-o gamă care le face dificil de permis chiar și în țările foarte dezvoltate. În părțile mai puțin dezvoltate ale lumii, costurile sunt pur și simplu inaccesibile.

Există multe strategii pe care pacienții și personalul medical le pot adopta pentru a preveni dezvoltarea rezistenței. Chiar dacă simt că și-au revenit, pacienții ar trebui întotdeauna să termine întregul regim de prescripții de antibiotice pentru a descuraja supraviețuirea și proliferarea microbilor rezistenți la antibiotice. Pacienții nu ar trebui să folosească antibiotice rămase pentru a trata boli noi sau să utilizeze antibiotice care au fost prescrise altcuiva. Lucrătorii din domeniul sănătății ar trebui să evite rețetele inutile și să se asigure

că alegerea și dozele de antimicrobiene sunt adecvate situației. Prescrierea celui mai specific antibiotic posibil, în loc de antimicrobian cu spectru larg, scade, de asemenea, șansele ca antibioticul să provoace din neatenție rezistență în flora normală a pacientului.

Tulpinile de bacterii care sunt rezistente la antibiotice sunt deosebit de comune în rândul lucrătorilor din spitale, unde antibioticele sunt utilizate în mod constant. Când se injectează antibiotice, la fel de multe, seringa trebuie mai întâi ținută vertical și curățată de bulele de aer, o practică care determină formarea de aerosoli din soluția de antibiotice. Când asistenta sau medicul inhalează acești aerosoli, locuitorii microbieni ai nărilor sunt expuși medicamentului. Introducerea acului în bumbac steril poate împiedica formarea aerosolilor. Multe spitale au comitete speciale de monitorizare pentru a revizui utilizarea antibioticelor pentru eficacitate și cost.

Antibioticele din hrana animalelor legate de bolile umane

Pe măsură ce citiți această casetă, veți întâlni o serie de întrebări pe care microbiologii le pun în timp ce combat rezistența la antibiotice, dorind să răspundă la fiecare întrebare înainte de a trece la următoarea.

Crescătorii de animale folosesc antibiotice în hrana animalelor închise strâns, deoarece medicamentele reduc numărul de infecții bacteriene și accelerează creșterea animalelor. Astăzi, mai mult de jumătate din antibioticele folosite la nivel mondial sunt administrate animalelor de fermă.

Carnea și laptele care ajung pe masa consumatorului nu sunt foarte încărcate cu antibiotice, deci care este riscul folosirii antibioticelor în hrana animalelor?

Prezența constantă a antibioticelor la aceste animale este un exemplu de „supraviețuire

dintre cei mai apți.” Antibioticele ucid unele bacterii, dar alte bacterii au proprietăți care le ajută să supraviețuiască.

Cum dobândesc bacteriile gene de rezistență?

Rezistența la medicamentele antimicrobiene în bacterii rezultă din mutații. Aceste infectii. C jejuni rezistent la fluorochinolonă (FQ) la om a apărut în anii 1990 (Figura B).

Ce FQ sunt folosite pentru a trata infecțiile umane? (Sugestie: vezi Tabelul 20.3.)

Apariția corespunde cu prezența C. jejuni rezistentă la FQ în carnea chic ken cumpărată de la băcănie. C. jejuni rezistent la FQ ar putea fi selectat la pacienții care au luat anterior un FQ. Cu toate acestea, un studiu al izolatelor de Campylobacter de la pacienți între 1997 și 2001 a arătat că pacienții infectați cu rezistență la FQ

C jejuni nu făcuse un FQ înainte de a se îmbolnăvi și nu plecase din Statele Unite.

Sugerați o modalitate de a reduce apariția rezistenței la FQ.

Utilizarea FQ în furajele îngroșate a fost interzisă în 2005, în speranța de a reduce rezistența la FQ. Pot fi necesare o varietate de abordări pentru a reduce posibilitatea îmbolnăvirii:

(1) prevenirea colonizării animalelor din fermă, (2) reducerea contaminării fecale

Figura A Rezistența la cefalosporine la F. coli transferată prin conjugare cu Salmonella enterica în tractul intestinal al curcanilor.

a cărnii în timpul procesării la abator și (3) să utilizeze metode adecvate de depozitare și gătire.

Surse de date: CDC și National Mit robial Resistance Monitoring System

mutațiile pot fi transmise la alte bacterii prin transfer orizontal de gene (Figura A).

Ce dovezi ar arăta că utilizarea veterinară a antibioticelor promovează rezistența?

Enterococcus spp. rezistent la vancomicină. (VRE) au fost izolate pentru prima dată în Franța în 1986 și au fost găsite în Statele Unite în 1989. Vancomicina și o altă glicopeptidă, avoparcina, au fost utilizate pe scară largă în hrana animalelor în Europa. În 1996, utilizarea veterinară a avoparcinei a fost interzisă în Germania. După interdicție, probele VRE pozitive au scăzut de la 100% la 25%, iar rata de purtători umani a scăzut de la 12% la 3%.

Campylobacter jejuni este un comensal în intestinele păsărilor de curte. Ce boală umană provoacă C. jejuni?

Anual, în Statele Unite, Campylobacter provoacă peste 2 milioane de alimente

1*1 Cum ar arăta placa dacă cele două antibiotice ar fi fost

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X care este cel mai comun mecanism pe care îl folosește o bacterie pentru a rezista efectelor penicilinei? 20-17

Siguranța antibioticelor

În discuțiile noastre despre antibiotice, am menționat ocazional efecte secundare. Acestea pot fi potențial grave, cum ar fi leziuni hepatice sau renale sau tulburări de auz. Administrarea aproape a oricărui medicament implică evaluarea riscurilor în raport cu beneficiile; acesta se numește indice terapeutic. Uneori, utilizarea unui alt medicament poate provoca efecte toxice care nu apar atunci când medicamentul este luat singur. Un medicament poate neutraliza, de asemenea, efectele dorite ale celuilalt. De exemplu, s-a raportat că câteva antibiotice neutralizează eficacitatea pilulelor contraceptive. De asemenea, unele persoane pot avea reacții de hipersensibilitate, de exemplu, la peniciline (vezi caseta de la pagina 537).

O femeie însărcinată ar trebui să ia numai acele antibiotice care sunt clasificate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente ca nu prezintă dovezi de risc pentru făt.

Efectele combinațiilor de medicamente

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

20-18 Comparați și contrastați sinergismul și antagonismul.

Efectul chimioterapeutic al două medicamente administrate simultan este uneori mai mare decât efectul fiecaruia administrat singur (Figura 20.23). Acest fenomen, numit sinergism, a fost introdus mai devreme. De exemplu, în tratamentul endocarditei bacteriene, penicilina și streptomicina sunt mult mai eficiente atunci când sunt luate împreună decât atunci când oricare dintre medicamente este luat singur. Deteriorarea pereților celulelor bacteriene de către penicilină facilitează intrarea streptomicinei.

Alte combinații de medicamente pot prezenta antagonism. De exemplu, utilizarea simultană a penicilinei și tetraciclinei este adesea mai puțin eficientă decât atunci când oricare dintre medicamente este utilizat singur. Prin oprirea creșterii bacteriilor, medicamentul bacteriostatic tetraciclină interferează cu acțiunea penicilinei, care necesită creșterea bacteriilor.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Tetraciclina interferează uneori cu activitatea penicilinei.

Cum? 20-18

Caz clinic

Gentamicina este utilizată în mediul comercial de depozitare pentru cornee deoarece s-a raportat că este mai eficientă decât penicilina sau cefalotina în reducerea numărului de colonii de stafilococi și baghete gram-negative într-un mediu de stocare tamponat. Adăugarea gentamicinei are scopul de a conserva mediul înainte de utilizare, nu de a steriliza țesutul corneean. Depozitarea într-un antibiotic ar putea selecta bacterii rezistente la antibiotice.

Ce medicament antimicrobian ar funcționa cel mai bine pentru a trata

P. aeruginosa?

534

Viitorul chimioterapeuticului

Agenți

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

20-19 Identificați trei domenii de cercetare privind noi agenți chimioterapeutici.

Pe măsură ce agenții patogeni dezvoltă rezistență la agenții chimioterapeutici actuali, nevoia de noi agenți devine mai presantă. Cu toate acestea, dezvoltarea de noi agenți antimicrobieni nu este deosebit de profitabilă. La fel ca și vaccinurile, antimicrobienele sunt utilizate doar în ocazii rare, pentru perioade limitate de timp. Companiile farmaceutice sunt de înțeles mai interesate de dezvoltarea medicamentelor care tratează afecțiunile cronice, cum ar fi hipertensiunea arterială sau diabetul, pentru care un pacient necesită ani de zile de medicamente regulate. Acest lucru a dus la o „furtună perfectă” - creșterea rezistenței la medicamente combinată cu o scădere a dezvoltării de noi antibiotice.

Antibioticele existente continuă să întâmpine probleme cu rezistența în mare parte, deoarece dezvoltatorii lor s-au bazat pe o gamă limitată de ținte (vezi Figura 20.2). O abordare cu adevărat nouă pentru controlul agenților patogeni este de a viza factorii lor de virulență mai degrabă decât microbul care îi produce. De exemplu, în loc să vizeze bacilul holeric, un medicament ar putea viza toxina holerica, neutralizând-o sau distrugând-o. O altă țintă potențială este sechestrarea fierului, de care agenții patogeni au nevoie pentru creștere. Un medicament care captează fierul ar limita, prin urmare, proliferarea agenților patogeni.

Atenția sa concentrat asupra dezvoltării de medicamente care vor inhiba MRSA și tulpinile rezistente la vancomicină de Staphylococcus aureus. Dar bacteriile gram-negative, în special agenții patogeni oportuniști dintre pseudomonade, pot reprezenta o problemă și mai dificilă. Ca grup, bacteriile gram-negative sunt o țintă dificilă pentru antibiotice. Pereții lor celulari sunt mai greu de pătruns și tind să aibă mecanisme de eflux deosebit de eficiente (pagina 581). Noi nișe ecologice exotice, cum ar fi sedimentele de adâncime, vor trebui explorate. Se crede că organismele din medii extreme ar fi putut dezvolta mecanisme noi pentru a face față acestor condiții. Microorganismele nu sunt singurele organisme care produc substanțe antimicrobiene. Multe păsări, amfibieni, plante și mamifere produc adesea peptide antimicrobiene. De fapt, astfel de peptide fac parte din sistemele de apărare ale majorității formelor de viață și au fost identificate literalmente sute de astfel de peptide. Glandele pielii de amfibieni sunt o sursă bogată de peptide antimicrobiene care atacă membranele bacteriene. Cele mai cunoscute dintre acestea sunt niagaininele (din ebraică pentru scut). Este deosebit de interesant faptul că acest antimicrobian a existat pe o

perioadă nedeterminată fără o dezvoltare semnificativă a rezistenței. O altă substanță antimicrobiană, un steroid numit squalatnine, a fost izolată de la rechini.

„Cea mai promițătoare cale nouă de cercetare pentru a dezvolta noi antibiotice se va baza probabil pe cunoașterea structurii genetice de bază a microbilor - cunoștințe care ne pot ajuta să identificăm noi ținte pentru antimicrobiene. De exemplu, aceasta este abordarea care a condus la dezvoltarea inhibitorilor de protează pentru HIV. Dezvoltarea moleculelor complet sintetice (cum ar fi chinolonele și oxazolidinonele) va avea o importanță tot mai mare.

Poate că va exista un interes reînnoit pentru terapia cu fagi. La un moment dat s-a observat că bacteriofagii, virușii care atacă bacteriile, erau capabili să omoare anumite bacterii patogene. Experimentele timpurii în terapia cu fagi nu au avut mare succes, dar oamenii de știință ruși, în special, au continuat să experimenteze cu terapia cu fagi.

Serendipitatea, sau descoperirea accidentală, este întotdeauna o considerație. De exemplu, merită menționat că prima chinolonă, acidul nalidixic, a fost descoperită ca intermediar în sinteza unui medicament antimalaric, clorochina, și că oxazolidinonele au fost dezvoltate inițial pentru a trata bolile plantelor.

În sfârșit, există o nevoie deosebită de noi medicamente antivirale, precum și de medicamente antifungice și antiparazitare eficiente împotriva helminților și protozoarelor, deoarece arsenalul nostru din aceste categorii este foarte limitat.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce sunt defensinele? 20-19

Caz clinic rezolvat

Dr. Singh prescrie doripenern pacientului ei. Doripenem este un carbapenem, care are un spectru extrem de larg de activitate și este eficient în special împotriva P. aeruginosa Pacienta se recuperează după infecție și nu mai are complicații în urma intervenției chirurgicale.

Schița de studiu

Masterrng^MICROBIOLOGIE

Evaluați-vă înțelegerea cu chestionare, revizuire a microbilor și un post-test de capitol la www.rnasteringniicrobiology.com.

Introducere (p. sss)

Un medicament antimicrobian este o substanță chimică care distruge microorganismele patogene cu afectare minimă a țesuturilor gazdă.

Agenții chimioterapeutici includ substanțe chimice care combate bolile din organism.

Istoria chimioterapiei (p. 559-560)

Paul Ehrlich a dezvoltat conceptul de chimioterapie pentru a trata bolile microbiene; el a prezis dezvoltarea agenților chimioterapeutici, care ar ucide agenții patogeni fără a dăuna gazdei.

Medicamentele cu sulfa au devenit proeminente la sfârșitul anilor 1930.

Alexander Fleming a descoperit primul antibiotic, penicilina, în 1928; primele sale studii clinice au fost făcute în 1940.

eu

Spectrul activității antimicrobiene

(pag. 560-562)

Medicamentele antibacteriene afectează multe ținte dintr-o celulă procariotă

Infecțiile fungice, protozoare și helmintice sunt mai dificil de tratat, deoarece aceste organisme au celule eucariote.

Medicamentele cu spectru îngust afectează doar un grup select de microbi - celule gram-pozitive, de exemplu; medicamentele cu spectru larg afectează

o gamă mai diversă de microbi.

Medicamentele mici, hidrofile pot afecta celulele gram negative.

Agenții antimicrobieni nu ar trebui să dăuneze excesiv microbiotei normale.

Suprainfecțiile apar atunci când un agent patogen dezvoltă rezistență la medicamentul utilizat sau când microbiota rezistentă în mod normal se înmulțește excesiv.

Acțiunea medicamentelor antimicrobiene (p. 562-564)

Antimicrobienele acționează în general fie prin uciderea directă a microorganismelor (bactericide), fie prin inhibarea creșterii acestora (bacteriostatic).

Unii agenți, cum ar fi penicilina, inhibă sinteza peretelui celular în bacterii.

Alți agenți, cum ar fi cloramfenicolul, tetraciclinele și streptomicina, inhibă sinteza proteinelor acționând asupra ribozomilor 70S.

Agenții antifungici vizează membranele plasmatice.

Unii agenți inhibă sinteza acidului nucleic.

Agenții precum sulfanilamida acționează ca antimetaboliți prin inhibarea competitivă a activității enzimelor.

Un studiu asupra medicamentelor antimicrobiene utilizate în mod obișnuit (pag. 564-577)

Antibiotice antibacteriene: inhibitori ai peretelui celular

Sinteză (p. 567-569)

Toate penicilinele conțin un inel 0-lactamic.

Penicilinele naturale produse de Penicillium sunt eficiente împotriva cocilor gram-pozitivi și spirochetelor.

Penicilinazele (p-lactamaze) sunt enzime bacteriene care distrug penicilinele naturale.

Penicilinele semisintetice sunt fabricate în laborator prin adăugarea diferitelor lanțuri laterale pe inelul p lactam creat de ciupercă.

Penicilinele semisintetice sunt rezistente la penicilinaze și au un spectru de activitate mai larg decât penicilinele naturale.

Carbapenemele sunt antibiotice cu spectru larg care inhibă sinteza peretelui celular.

„Aztreonamul monobactam afectează numai bacteriile gram negative.

Cefalosporinele inhibă sinteza peretelui celular și sunt utilizate împotriva tulpinilor rezistente la penicilină.

Polipeptidele precum bacitracina inhibă sinteza peretelui celular în primul rând în bacteriile gram pozitive.

Vancomicina inhibă sinteza peretelui celular și poate fi utilizată pentru a ucide stafilococii producători de penicilinază.

Antibiotice antimicobacteriene (pag. 569-570)

Izoniazida (INH) și etambutolul inhibă sinteza peretelui celular în micobacterii.

Inhibitori ai sintezei proteinelor (pag. 570-572)

Cloramfenicolul, aminoglicozidele, tetraciclinele, glicilciclinele, macrolidele, streptograminele, oxazolidinonele și pleuromutilinele inhibă sinteza proteinelor la ribozomii 70S.

Leziuni ale membranei plasmatice (pag. 572)

Lipopeptidele polimixina B și bacitracina provoacă leziuni ale membranelor plasmatice.

Inhibitori ai sintezei acidului nucleic (ADN/ARN) (pag. 572-573)

Rifainicina inhibă sinteza ARNm; este utilizat pentru tratarea tuberculozei.

Chinolonele și fluorochinolonele inhibă ADN giraza pentru tratarea infecțiilor tractului urinar.

Inhibitori competitivi ai sintezei metaboliților esențiali (p. 573)

Sulfonamidele inhibă competitiv sinteza acidului folic.

TMP-SMZ inhibă competitiv sinteza acidului dihidrofolic.

Medicamente antifungice (pag. 573-575)

Polienele, cum ar fi nistatina și amfotericina B, se combină cu sterolii membranei plasmatice și sunt fungicide.

Azolii și alilaminele interferează cu sinteza sterolului și sunt utilizați pentru tratarea micozelor cutanate și sistemice.

Echinocandinele interferează cu sinteza peretelui celular al fungilor.

Agentul antifungic flucitozina este un antimetabolit al citozinei.

Griseofulvina interferează cu diviziunea celulelor eucariote și este utilizată în primul rând pentru a trata infecțiile pielii cauzate de ciuperci.

Medicamente antivirale (pag. 575-577)

Analogii nucleozidici și nucleotidici, cum ar fi aciclovirul și zidovudina, inhibă sinteza ADN sau ARN.

Inhibitorii enzimelor virale sunt utilizați pentru a trata gripa și infecția cu HIV.

Interferonii alfa inhibă răspândirea virusurilor la celule noi.

Inhibitorii de intrare și inhibitorii de fuziune se leagă la situsurile de atașare și receptor ale HIV.

Medicamente antiprotozoare și antihelmintice (pag. 577)

Clorochina, artemisinina, quinacrina, diiodohidroxichina, pentamidina și metronidazolul sunt utilizate pentru a trata infecțiile cu protozoare.

Medicamentele antihelmintice includ mebendazol, praziquantel și ivermectina.

Teste pentru a ghida chimioterapia (pag. 577-579)

Testele sunt utilizate pentru a determina care agent chimioterapeutic este cel mai probabil să combată un anumit agent patogen.

Aceste teste sunt utilizate atunci când susceptibilitatea nu poate fi prezisă sau când apare rezistența la medicamente.

Metodele de difuzare (p. 578)

În testul de difuzie pe disc, cunoscut și sub denumirea de test Kirby-Bauer, o cultură bacteriană este inoculată pe un mediu de agar, iar pe cultură sunt suprapuse discuri de hârtie de filtru impregnate cu agenți chimioterapeutici.

După incubare, diametrul zonei de inhibiție este utilizat pentru a determina dacă organismul este sensibil, intermediar sau rezistent la medicament.

MIC este cea mai mică concentrație de medicament capabilă să prevină creșterea microbiană; MIC poate fi estimată folosind testul E.

Teste de diluare a bulionului (pag. 578-579)

Într-un test de diluare a bulionului, microorganismul este crescut în mediu lichid care conține diferite concentrații de agent chimioterapeutic.

Cea mai mică concentrație a unui agent chimioterapeutic care ucide bacteriile se numește concentrație bactericidă minimă (MBC).

Răspunsurile la întrebările de revizuire și alegere multiplă pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

Recenzie

ciprofloxacina, tetraciclina, streptomicina, vancomicina, polimixina B, sulfanilamida, rifampicina, eritromicina.

Enumerați și explicați cinci criterii utilizate pentru a identifica un agent antimicrobian eficient.

Ce probleme similare se întâlnesc cu medicamentele antivirale, antifungice, antiprotozoare și antihelmintice?

Definiți rezistența la medicamente. Cum se produce? Ce măsuri pot fi luate pentru a minimiza rezistența la medicamente?

Enumerați avantajele utilizării simultane a doi agenți chimioterapeutici pentru a trata o boală. Ce problemă poate fi întâlnită folosind două medicamente?

De ce moare o celulă din cauza următoarelor acțiuni antimicrobiene?

Colistimetatul se leagă de fosfolipide.

Kanamicina se leagă de ribozomii 70S.

Cum inhibă fiecare dintre următoarele translații?

cloramfenicol d. streptomicină

eritromicină e. oxazolidinonă

tetraciclină f. streptogramină

Dideoxiinozina (ddl) este un antimetabolit al guaninei. Ihe -OH lipsește din carbonul 3' în ddl. Cum inhibă docs ddl sinteza ADN-ului?

Comparați metoda de acțiune a următoarelor perechi:

penicilină și chinocandină

imidazol și polimixină B

Microorganismul Illis nu este susceptibil la antibiotice

sau blocuri neuromusculare, dar este susceptibil la inhibitori de protează.

Alegere Multiplă

Care dintre următoarele perechi este nepotrivită?

antihelmintic – inhibarea fosforilării oxidative

antihehnintic - inhibarea sintezei peretelui celular

antifungic - lezarea membranei plasmatice

antifungic - inhibarea mitozei

antiviral – inhibarea sintezei ADN-ului

Toate următoarele sunt moduri de acțiune ale medicamentelor antivirale, cu excepția

inhibarea sintezei proteinelor la ribozomii 70S.

inhibarea sintezei ADN-ului.

inhibarea sintezei ARN.

inhibarea neacoperirii.

nici una dintre cele de mai sus

Care dintre următoarele moduri de acțiune nu ar fi fungicide?

inhibarea sintezei peptidoglicanilor

inhibarea mitozei

leziuni ale membranei plasmatice

inhibarea sintezei acidului nucleic

nici una dintre cele de mai sus

Un agent antimicrobian trebuie să îndeplinească toate criteriile următoare, cu excepția:

toxicitate selectivă.

producerea de hipersensibilități.

un spectru restrâns de activitate. eu

nu produce rezistență la medicamente.

nici una dintre cele de mai sus

Cea mai selectivă activitate antimicrobiană ar fi manifestată de un medicament care

inhibă sinteza peretelui celular.

inhibă sinteza proteinelor.

lezează membrana plasmatică.

inhibă sinteza acidului nucleic.

toate cele de mai sus

Antibioticele care inhibă translația au efecte secundare

deoarece toate celulele au proteine.

numai în puținele celule care produc proteine.

deoarece celulele eucaryptjc au ribozomi 80S.

la anii 70 ribozomii din celulele eucariote.

nici una dintre cele de mai sus

Care dintre următoarele nu va afecta celulele eucariote?

inhibarea fusului mitotic

legarea cu steroli

legarea la ribozomii 80S

legarea de ADN

Toate cele de mai sus îi vor afecta.

Lezarea membranei celulare cauzează moartea deoarece

celula suferă liză osmotică.

conținutul celulei se scurge.

celula se plasmolizează.

celulei îi lipsește un perete.

nici una dintre cele de mai sus

Un medicament care se intercalează în ADN are următoarele efecte. Care dintre ele duce la celelalte?

Acesta perturbă transcrierea.

Acesta perturbă traducerea.

Interferează cu replicarea ADN-ului.

Provoacă mutații.

Alterează proteinele.

Cloramfenicolul se leagă de porțiunea 50S a unui ribozom, ceea ce va interfera cu

transcrierea in celulele procariote.

transcrierea in celulele eucariote.

translație în celulele procariote.

translație în celule eucariote.

sinteza ADN-ului.

Gândire critică

Care dintre următoarele pot afecta celulele umane? Explicați de ce.

penicilină

indinavir

eritromicină

polimixină

De ce este eficientă idoxuridina dacă celulele gazdă conțin și ADN?

Unele bacterii devin rezistente la tetraciclină deoarece nu produc porine. De ce poate fi detectat un mutant cu deficit de porină prin incapacitatea sa de a crește pe un mediu care conține o singură sursă de carbon, cum ar fi acidul succinic?

Următoarele date au fost obținute dintr-un test de difuziune pe disc.

Zona de inhibiție cu antibiotice

O	15 milioane
B	0 El
C	7 nnn
D	15 mm

Care antibiotic a fost cel mai eficient împotriva bacteriilor testate?

Ce antibiotic ai recomanda pentru tratarea unei boli cauzate de aceasta bacterie?

Antibioticul A a fost bactericid sau bacteriostatic? Cum poți să spui?

De ce crezi că Streptomyces griseus produce o enzimă care inactivează streptomicina? De ce se produce această enzimă la începutul metabolismului?

Următoarele rezultate au fost obținute dintr-un test de diluare a bulionului pentru sensibilitatea microbiană.

o. CMI a acestui antibiotic este .

b. MBC-ul. a acestui antibiotic este .

Aplicații clinice

Enterococcus faecalis rezistent la vancomicină a fost izolat dintr-o infecție a piciorului la un bărbat de 40 de ani. Pacienta avea un ulcer la picior cronic legat de diabet și a suferit amputarea unui deget cangrenos. Ulterior, a dezvoltat bacteriemie Staphylococcus aureus rezistentă la meticilină. Infecția a fost tratată cu vancomicină. O săptămână mai târziu, a dezvoltat o infecție cu S. aureus rezistentă la vancomicină (VRSA). Acesta este primul caz de VRSA din Statele Unite. Care este cea mai probabilă sursă a VRSA?

O pacientă cu o infecție a vezicii urinare a luat acid nalidixic, dar starea ei nu s-a îmbunătățit. Explicați de ce a dispărut infecția ei când a trecut la o sulfonamidă.

Un pacient cu durere în gât streptococică ia penicilină timp de 2 zile dintr-un regim prescris de 10 zile. Pentru că se simte mai bine, apoi păstrează penicilina rămasă pentru altă dată. După încă 3 zile, suferă o recidivă a durerii în gât. Discutați cauza probabilă a recidivei.

Boli microbiene ale pielii și ochilor

T

Pielea, care acoperă și protejează corpul, este prima linie de apărare a organismului împotriva agenților patogeni. Ca o barieră fizică, este aproape imposibil ca agenții patogeni să pătrundă în pielea intactă. Cu toate acestea, microbii pot pătrunde prin rupturi ale pielii care nu sunt ușor evidente, iar formele larvare ale câtorva paraziți pot pătrunde în pielea intactă.

Pielea este un loc inospitalier pentru majoritatea microorganismelor, deoarece secrețiile pielii sunt acide și cea mai mare parte a pielii conține puțină umiditate. Cu toate acestea, unele părți ale corpului, cum ar fi axila și zona dintre picioare, au suficientă umiditate pentru a susține populații de bacterii relativ mari. Regiunile mai uscate, cum ar fi scalpul, susțin un număr destul de mic de microorganisme. Câțiva microbi care colonizează pielea pot provoca boli. Pseudomonas aeruqinosa (prezentat în fotografie) se găsește în mod normal în descompunere a materiei organice din sol. Cazul clinic din acest capitol descrie modul în care acest agent patogen oportunist poate provoca o infecție a pielii.

Dincolo de acești factori ecologici, pielea conține antibiotice peptidice numite defensine care au un spectru larg de activitate antimicrobiană (vezi pagina 473). Acestea se găsesc și în membranele mucoase, în special în cele care căptușesc tractul gastrointestinal. eu

5K9

Structura și funcția pielii

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

21 -1 Descrieți structura pielii și a membranelor mucoase și modurile în care agenții patogeni pot invada pielea.

Pielea unui adult mediu ocupă o suprafață de aproximativ 1,9 nr și variază în grosime de la 0,05 la 3,0 mm. După cum am menționat în capitolul 16, pielea este formată din două părți principale, epiderma și derma (Figura 21.1). Epiderma este porțiunea exterioară subțire, compusă din mai multe straturi de celule epiteliale. Stratul cel mai exterior al epidermei, stratul corneuni, este format din multe rânduri de celule moarte care conțin o proteină hidroizolatoare numită keratina. „Epiderma, atunci când este neîntreruptă, este o barieră fizică eficientă împotriva microorganismelor.

„Dermul este porțiunea interioară, relativ groasă, a pielii, compusă în principal din țesut conjunctiv. Foliculii de păr, canalele glandelor sudoripare și canalele glandelor sebace din dermă oferă căi de trecere prin care microorganismele pot pătrunde în piele și pot pătrunde în țesuturile mai adânci.

Transpirația oferă umiditate și unii nutrienți pentru creșterea microbiană. Cu toate acestea, conține sare, care inhibă multe microorganisme; enzima lizozimă, care este capabilă să distrugă pereții celulari ai anumitor bacterii; și peptide antimicrobiene.

Sebumul, secretat de glandele uleioase, este un amestec de lipide (acizi grași nesaturați), proteine și săruri care previne uscarea pielii și a părului. Deși acizii grași inhibă creșterea anumitor agenți patogeni, sebumul, precum transpirația, este, de asemenea, nutritiv pentru multe microorganisme.

Membrane mucoase

În căptușeala cavităților corpului, cum ar fi cele asociate cu tractul gastrointestinal, respirator, urinar și genital, bariera de protecție exterioară diferă de piele. Este format din foi de

folicul de păr

Glandă de ulei Crector de păr Tijă de păr

(produce sebum) mușchi '

Țesut nervos adipos (grăsime)

Vasele de sânge

Glanda sudoripare (produce transpirație)

Stratul cornos

Pori de transpirație

Epidermă

> Derma

Stratul subcutanat

Conducta glandei sudoripare

F:gura 21 1 Structura pielii umane. Observați căile de trecere dintre foliculul de păr și tija de păr, prin care microbii pot pătrunde în țesuturile mai profunde. De asemenea, pot pătrunde în piele prin porii transpirației.

Ce percepeți din această ilustrație ca fiind punctele slabe care ar permite microbilor să ajungă la bază

țesut prin pătrunderea în pielea intactă?

Caz clinic: Lecții de înot

Molly Seidel, asistent medical pediatru, îi examinează pe Donald, în vârstă de 9 ani, și pe sora lui, Sharon, în vârstă de 6 ani. Potrivit mamei lor, ambii copii au dezvoltat erupții cutanate în jurul orei cinei cu o seară înainte. Erupțiile cutanate sunt distribuite în mod similar pe trunchiul și coapsele din față ale copiilor. Un lichid tulbure se scurge atunci când copiii se zgârie cosurile care mâncărime și se ridică. Molly a văzut deja mai multe cazuri de erupții cutanate la copii astăzi. Ea a diagnosticat doi copii cu varicelă și i-a prescris penicilină unui alt copil cu foliculită stafilococică. Ce ar trebui să facă Molly în continuare? Citiți mai departe pentru a afla.

celule epiteliale strâns împachetate. Aceste celule sunt atașate la bazele unui strat de material extracelular numit membrana bazală. Multe dintre aceste celule secretă mucus - de unde și numele de membrană mucoasă sau mucoasă. Alte celule mucoase au cili; și, în sistemul respirator, stratul mucos captează particule, inclusiv microorganisme, pe care cilii le mătură în sus din corp (vezi Figura 16.4, pagina 454). Membranele mucoase sunt adesea acide, ceea ce tinde să-și limiteze populațiile microbiene. De asemenea, membranele ochilor sunt spălate mecanic de lacrimi, iar lizozima din lacrimi distruge pereții celulari ai anumitor bacterii. Membranele mucoase sunt adesea pliate pentru a maximiza suprafața; suprafața totală la un om mediu este de aproximativ 400 m2, mult mai mult decât suprafața pielii.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Umiditatea furnizată de transpirație încurajează creșterea microbiană pe piele. Ce factori ai transpirației descurajează creșterea microbiană? 21-1

Microbiota normală a pielii

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

21-2 Furnizați exemple de microbiotă normală a pielii și precizați locațiile generale și rolurile ecologice ale membrilor săi.

Deși pielea este în general inospitalieră pentru majoritatea microorganismelor, ea susține creșterea anumitor microbi care sunt stabiliți ca parte a microbiotei normale. Pe suprafețele superficiale ale pielii, anumite bacterii aerobe produc acizi grași din sebum. Acești acizi inhibă mulți microbi și permit bacteriilor mai bine adaptate să înflorească.

Microorganismele care găsesc pielii un mediu satisfăcător sunt rezistente la uscare și la concentrații relativ mari de sare. Microbiota normală a pielii conține un număr relativ mare de bacterii gram-pozitive, cum ar fi stafilococii și micrococii. Cocii gram-pozitivi tind să fie relativ rezistenți la stresul mediului, cum ar fi uscarea și presiunile osmotice ridicate găsite în sare concentrată sau soluție de zahăr. Micrografiile electronice cu scanare arată că bacteriile de pe piele tind să fie grupate în aglomerări mici. Spălarea intensă le poate reduce numărul, dar nu le va elimina. Microorganismele rămase în foliculii de păr și glandele sudoripare după spălare vor restabili în curând populațiile normale. Zonele corpului cu mai multă umiditate, cum ar fi axilele și între picioare, au populații mai mari de microbi. Acestea metabolizează secrețiile din glandele sudoripare și sunt principalii contribuitori la mirosul corporal.

De asemenea, o parte din microbiota normală a pielii sunt tijele pleomorfe gram-pozitive numite difteroizi. Unii difteroizi, cum ar fi Propionibacterium acnes, sunt de obicei anaerobi și locuiesc în foliculii de păr. Cresterea lor este sustinuta de secretiile din glandele sebacee (sebum), care, dupa cum vom vedea, le face un factor de acnee. Aceste bacterii produc acid propionic, care ajută la menținerea pl I scăzut al pielii, în general între 3 și 5. Alți difteroizi, precum Corynebacterium xerosis (ze-ro'sis), sunt aerobi și ocupă suprafața pielii. Câteva bacterii gram negative, în special Acinetobacter, colonizează pielea. O drojdie, Malassezia

furfur, este capabilă să crească pe secrețiile pielii grase și se crede că este responsabilă pentru afecțiunea pielii descuamată cunoscută sub numele de mătreață. Șampoanele pentru tratarea mătreții conțin antibioticul ketoconazol sau piritionă de zinc sau sulfură de seleniu. Toate sunt active împotriva acestei drojdii.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Sunt bacteriile din piele mai probabil să fie gram pozitive sau gramnegative? 21-2

Boli microbiene ale pielii

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

21-3 Diferențiați stafilococii de streptococi și numiți mai multe infecții ale pielii cauzate de fiecare.

21-4 Enumerați agentul cauzal, modul de transmitere și simptomele clinice ale dermatitei Pseudomonas, otitei externe, acneei și ulcerului Buruli.

21 -5 Enumerați agentul cauzal, modul de transmitere și simptomele clinice ale acestor infecții ale pielii: negi, variola, variola maimuțelor, varicela, zona zoster, herpes labial, rujeola, rubeola, boala a cincea și rozeola.

21-6 Diferențiați micozele cutanate de cele subcutanate și oferiți un exemplu pentru fiecare.

21-7 Enumerați agentul cauzal și factorii predispozanți pentru candidoză.

21-8 Enumerați agentul cauzal, modul de transmitere, simptomele clinice și tratamentul pentru scabie și pediculoză.

Erupțiile cutanate și leziunile pe piele nu indică neapărat o infecție a pielii: în tact, multe boli manifestate prin leziuni ale pielii sunt de fapt boli sistemice care afectează organele interne. Variațiile acestor leziuni sunt adesea utile în descrierea simptomelor bolii. De exemplu, leziunile mici, pline de lichid sunt vezicule (Figura 21.2a). Veziculele mai mari de aproximativ 1 cm în diametru sunt denumite bulle (Figura 21.2b). Leziunile plate, înroșite sunt cunoscute ca macule (Figura 21.2c). Leziunile ridicate se numesc papule sau, când conțin puroi, pustule (Figura 21.2d). Deși focarul infecției este adesea în altă parte a corpului, este convenabil să clasificați aceste boli după organul cel mai evident afectat: pielea. O erupție cutanată care apare din afecțiunile bolii se numește exantem; pe membranele mucoase, cum ar fi interiorul gurii, o astfel de erupție cutanată se numește enanthem.

Diagnosticele preliminare ale bolilor asociate cu pielea se bazează adesea pe apariția erupțiilor cutanate; acestea sunt rezumate în Diseases in Focus 21.1, 21.2 și 21.3.

Boli bacteriene ale pielii

Două genuri de bacterii, Staphylococcus și Streptococcus, sunt cauze frecvente ale bolilor legate de piele și merită o discuție specială. De asemenea, vom discuta despre aceste bacterii în capitolele următoare în relație cu alte organe și afecțiuni. Infecțiile cutanate stafilococice și streptococice superficiale sunt foarte frecvente. Ambele genuri pot produce, de asemenea, enzime invazive și toxine dăunătoare.

Infecții cutanate stafilococice

Stafilococii sunt bacterii gram pozitive sferice care formează ciorchini neregulați, precum strugurii (vezi Figura l.ld, pagina 77 și Figura 11.16, pagina 316). Pentru aproape toate scopurile clinice, aceste bacterii pot fi împărțite în cele care produc coagulază, o enzimă care coagulează (coagulează) fibrina m sânge, și cele care nu.

Tulpinile coagulaze*negative, cum ar fi Staphylococcus epidermidis, sunt foarte frecvente pe piele, unde pot reprezenta 90%

a microbiotei normale. În general, sunt patogene doar atunci când bariera cutanată este ruptă sau este invadată de proceduri medicale, cum ar fi introducerea și îndepărtarea cateterelor în vene. Pe suprafața cateterului (Figura 21.3), bacteriile sunt înconjurate de un strat de slime de material capsular (vezi discuțiile despre biofilme la paginile 56 și 160). Acesta este un factor primordial în importanța lor ca agent patogen nosocomial, deoarece protejează bacteriile de uscare și dezinfectanți.

S. aureus este cel mai patogen dintre stafilococi (vezi și discuția despre SARM în capitolul 20). Este rezident permanent al căilor nazale a 20% din populație, iar încă 60% îl poartă acolo ocazional. Expusă pe suprafețe, poate supraviețui luni de zile. De obicei, formează colonii galben-aurii. Această pigmentare este protectoare împotriva efectelor antimicrobiene ale luminii solare; mutanții fără el sunt, de asemenea, mai susceptibili la uciderea de către neutrofile. În comparație cu ruda sa mai inofensivă S. epidermidis, S. aureus are aproximativ 300.000 de perechi de baze mai multe în genomul său - o mare parte dintre ele fiind dedicate unei game impresionante de factori de virulență și mijloace de sustragere a apărării gazdei. Aproape toate tulpinile patogene de S. aureus sunt coagulazo-pozitive. Acest lucru este semnificativ deoarece există o corelație ridicată între capacitatea bacteriei de a forma coagulază și producerea acesteia de toxine dăunătoare, dintre care multe facilitează răspândirea organismului în țesuturi, dăunează țesutului sau sunt letale pentru apărarea gazdei. În plus, unele tulpini pot provoca sepsis care pune viața în pericol (Capitolul 23,

sub biofilm.

Figura 21.3 Stafilococi coagulazo negativi. Aceste bacterii producătoare de slime sunt cei mai obișnuiți agenți cauzali ai infecției prin dispozitive de epurare. Ele aderă la suprafețe precum cateterul de plastic din fotografii. Odată ce au aderat la suprafață (a), încep să se împartă. În cele din urmă (b), întreaga suprafață este acoperită cu un

biofilm care conține organismele, aa Care este cea mai probabilă sursă de bacterii care au crescut pe cateter?

Ce bacterii cauzează cel mai adesea impetigo?

pagina 646), iar altele produc enterotoxine care afectează tractul gastrointestinal (vezi capitolul 25, paginile 717 până la 718).

Odată ce 5. aureus infectează pielea, stimulează un răspuns inflamator viguros, iar macrofagele și neutrofilele sunt atrase de locul infecției. Cu toate acestea, bacteriile au mai multe moduri de a evita aceste apărări normale ale gazdei. Majoritatea tulpinilor de agent patogen secretă o proteină care blochează chemotaxia neutrofilelor către locul infecției și, dacă bacteria întâlnește celule fagocitare, deseori produce toxine care le ucide. Este rezistent la opsonizare (vezi pagina 460), dar, după aceasta, poate supraviețui bine în fagozom. Alte proteine pe care le secretă neutralizează defensinele peptidice antimicrobiene de pe piele, iar peretele său celular este rezistent la lizozim (vezi pagina 88). Răspunde uneori la sistemul imunitar ca un superantigen (vezi pagina 439), dar adesea este capabil să se sustragă în întregime la sistemul imunitar adaptativ. Toți oamenii posedă anticorpi împotriva 5. aureus, dar nu previn eficient infecțiile repetate. Au apărut tulpini de S. aureus rezistente la antibiotice și sunt dificil de tratat (vezi discuția despre MRSA la pagina 423. Aceste tulpini provoacă infecții în spitale și în comunitate (vezi caseta de la pagina 598).

Deoarece acest organism este prezent atât de frecvent în căile nazale umane, este adesea transportat de acolo la piele. Acolo poate pătrunde în corp prin deschideri naturale din bariera pielii, cum ar fi foliculul de păr (vezi Figura 21.1). Astfel de infecții sau foliculite apar adesea sub formă de coșuri. Foliculul infectat al unei gene se numește sty. O infecție mai gravă a foliculului de păr este furunculul (furunculul), care este un tip de abces, o regiune localizată de puroi, înconjurată de țesut inflamat. Antibioticele nu pătrund bine în abcese și, prin urmare, infecția este dificil de tratat. Drenarea puroiului din abces este adesea un pas preliminar pentru un tratament de succes.

Cum se numește toxina care produce acest sindrom?

Atunci când corpul nu reușește să se îndepărteze de uruncul, țesutul vecin poate fi invadat progresiv. Daunele extinse se numesc carbuncle, o inflamație dură, rotundă, profundă a țesutului de sub piele. În acest stadiu al infecției, pacientul prezintă de obicei simptomele bolii generalizate cu febră.

Stafilococii sunt cel mai important organism cauzator al impetigo. Aceasta este o infecție cutanată foarte contagioasă care afectează mai ales copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, printre care se răspândește prin contact direct. Streptococcus pyogenes, un agent patogen despre care vom discuta în scurt timp, poate provoca și impetigo, deși în mai puține cazuri. Uneori sunt implicați atât S. aureus, cât și S. pyogenes. Boala are două forme; impetigoul

nebulos (sec bulla din figura 21.2b) este cel mai frecvent. Agentul patogen pătrunde de obicei printr-o ruptură minoră în piele. Infecția se poate răspândi și în zonele învecinate - un proces numit automoculație. Simptomele rezultă din răspunsul gazdei la infecție. Leziunile se rup în cele din urmă și formează cruste deschise la culoare, așa cum se arată în Figura 21.4. Uneori se aplică antibiotice topice, dar leziunile se vindecă în general fără tratament și fără cicatrici.

Celălalt tip de impetigo, impetigo bulos, este cauzat de o toxină stafilococică și este o formă localizată a sindromului de piele opărită stafilococică. De fapt, există două serotipuri ale toxinei; toxina .A, care rămâne localizată, provoacă impetigo bulos, iar toxina B, care circulă în locuri îndepărtate, provoacă sindromul pielii opărite. Ambele toxine provoacă o separare a straturilor pielii, exfoliere, așa cum se arată în Figura 21.5. Focarele de impetigo bulos sunt o problemă frecventă în creșele spitalelor, unde afecțiunea este cunoscută sub numele de pemfigus neonatorum sau impetigo al nou-născutului. (Vezi discuția despre hexaclorofen în capitolul 7, pagina 192.)

Erupții cutanate maculare

Diagnosticul diferențial este procesul de identificare a unei boli dintr-o listă de boli posibile care se potrivesc cu informațiile derivate din examinarea unui pacient. Un diagnostic diferențial este important pentru furnizarea tratamentului inițial și pentru testele de laborator. De exemplu, un băiețel de 4 ani cu antecedente de tuse, conjunctivită și febră (38,3°C) are acum o erupție maculară care a început pe față și pe gât și se extinde în restul corpului. Utilizați tabelul de mai jos pentru a identifica infecțiile care ar putea provoca aceste simptome. Pentru soluție, accesați www.masteringmicrobiology.com.

Portalul de

BOALA FUNGICA. Confirmat prin colorarea Gram a răzuirii pielii.

Erupție maculară

Candidoza

Candida albicans

Piele; membranele mucoase

Miconazol, clotrimazol (topic)

Contact direct; infecție endogenă

Sindromul pielii opărite este, de asemenea, caracteristic stadiilor târzii ale sindromului de șoc toxic (TSS). În această afecțiune potențial amenințătoare, febra, vărsăturile și o erupție cutanată asemănătoare arsurilor solare sunt urmate de șoc și uneori insuficiență de organ, în special a rinichilor. TSS a devenit cunoscut inițial ca urmare a creșterii stafilococice asociate cu utilizarea unui nou tip de tampon vaginal foarte absorbant; corelația este deosebit de mare pentru cazurile în care tampoanele rămân prea mult timp pe loc. O nouă toxină stafilococică numită toxina 1 a sindromului de șoc toxic (TSST-1) se formează la locul de creștere și circulă în sânge. Se crede că simptomele sunt un rezultat al proprietăților superantigenice ale toxinei (vezi discuția despre furtunile de citokine la pagina 497).

Astăzi, o minoritate dintre cazurile de TSS sunt asociate cu menstruația. TSS nonmenstrual apare din infectii stafilococice care urmeaza interventii chirurgicale nazale in care se foloseste ambalaj absorbant, dupa incizii chirurgicale si la femeile care tocmai au nascut.

Infecții cutanate streptococice

Streptococii sunt bacterii sferice gram-pozitive. Spre deosebire de stafilococi, celulele streptococice cresc de obicei în lanțuri (vezi Figura 11.17, pagina 316). Înainte de divizare, cocii individuali se alungesc pe axa lanțului și apoi celulele se divid (vezi Figura 4.1a, pagina 77? Streptococii provoacă o gamă largă de afecțiuni peste cele abordate în acest capitol, inclusiv meningită, pneumonie, dureri în gât, otită medie, endocardită, febră puerperală și febră dentară.

Pe măsură ce streptococii cresc, ei secretă toxine și enzime, factori de virulență care variază în funcție de diferitele specii de streptococi. Printre aceste toxine se numără hemolizinele, care lizează celulele roșii din sânge. În funcție de hemolizina pe care o produc, streptococii sunt clasificați ca streptococi alfa-hemolitici, beta-hemolitici și gama-hemolitici (de fapt nehemolitici) (vezi Figura 6.9, pagina 165). Hemolizinele pot liza nu numai globulele roșii, ci aproape orice tip de celulă. Este incert, totuși, exact ce rol joacă în patogenitatea streptococică.

Streptococii beta-hemolitici sunt adesea asociați cu boli umane. Acest grup este diferențiat în continuare în grupuri s rologice, desemnate de la A la f, în funcție de carbohidrații antigen din pereții lor celulari. Streptococii de grup A (GAS), care sunt sinonimi cu specia Streptococcus

mai probabil să fie antigenic decât o polizaharidă

pyogenes, sunt cei mai importanți dintre streptococii beta-hemolitici. Sunt printre cei mai comuni agenți patogeni umani și sunt responsabili pentru o serie de boli umane, unele dintre ele mortale. Acest grup de agenți patogeni este împărțit în peste 80 de tipuri imunologice în funcție de proprietățile antigenice ale proteinei M întâlnite la unele tulpini (Figura 21.6).

Această proteină este externă peretelui celular pe un strat neclar de fibrile. Proteina M previne activarea complementului și permite microbilor să evite fagocitoza și uciderea de către neutrofile (vezi pagina 456). De asemenea, pare să ajute bacteriile să adere și să colonizeze membranele mucoase. Un alt factor de virulență al (IAS este capsula lor de acid hialuronic. Tulpinile excepțional de virulente au un aspect mucoid pe plăcile de agar sânge din încapsulare grea și sunt bogate în proteine M. Acidul hialuronic este slab imunogen (seamănă cu țesutul conjunctiv uman) și sunt produși puțini anticorpi împotriva capsulei.

GAS produce substanțe care favorizează răspândirea rapidă a infecției prin țesut și prin lichefierea puroiului. Printre acestea se numără streptokinazele (enzime care dizolvă cheaguri de sânge), hialuronidaza (o enzimă care dizolvă acidul hialuronic în țesutul conjunctiv, unde servește la cimentarea celulelor împreună) și dezoxiribonucleazele (enzime care degradează ADN-ul). Acești streptococi produc, de asemenea, anumite enzime, numite streptolizine, care lizează celulele roșii din sânge și sunt toxice pentru neutrofile.

Infecțiile cutanate streptococice sunt în general localizate, dar dacă bacteriile ajung la țesuturi mai adânci, pot fi extrem de distructive.

F igura 21.7 Leziuni ale erizipelului, cauzate de toxinele streptococice beta hemolitice de grup A.

ill Care este numele toxinei care produce înroșirea pielii? (Sugestie: vezi capitolul IS.)

Când S. pyogenes infectează stratul dermic al pielii, provoacă o boală gravă, erizipelul. În această boală, pielea erupe în pete roșiatice cu margini ridicate (Figura 21.7). Poate progresa spre distrugerea locală a țesuturilor și chiar poate intra în fluxul sanguin, provocând sepsis (pagina 646). Infecția apare de obicei mai întâi pe față și adesea a fost precedată de o durere în gât streptococică. Febra mare este frecventă. Din fericire, $. pyogenes a ramas sensibil la antibiotice de tip 0 lactam, in special cefalosporine.

Aproximativ 15.000 de cazuri de infecție invazivă cu streptococ de grup A, cauzate de „bacteriile care mănâncă carne”, apar în fiecare an în Statele Unite. Infecția poate fi precipitată de rupturi minore ale pielii, iar simptomele precoce sunt adesea nerecunoscute, întârzierea diagnosticului și a tratamentului - cu consecințe grave. Odată stabilită, fasciita necrozantă (Figura 21.8) poate distruge țesutul la fel de repede pe cât îl poate îndepărta un chirurg, iar ratele mortalității din

Figura 21 .E Iita rapidă necrozantă datorată streptococilor de grup A. Leziunile extinse ale fasciei (foaia de țesut conjunctiv care leagă mușchii) pot necesita intervenții chirurgicale reconstructive sau chiar amputarea membrelor.

toxicitatea sistemică poate depăși 40%. Streptococii sunt considerați cel mai frecvent organism cauzator, deși alte bacterii provoacă condiții similare. Un factor important este o

exotoxină produsă de anumite tipuri de proteine M streptococice, exotoxina A, care acționează ca un superantigen, determinând sistemul imunitar să contribuie la deteriorare. Antibioticele cu spectru larg sunt de obicei prescrise din cauza posibilității ca mai mulți agenți patogeni bacterieni să fie prezenți.

Fasciita necrozantă este adesea asociată cu sindromul de șoc toxic streptococic (STS streptococic), care seamănă cu STS stafilococic, descris la pagina 594. În cazurile de STS streptococic, este mai puțin probabil să apară o erupție cutanată, dar este mai probabil să apară bacteriemie. Proteinele M eliminate de pe suprafața acestor streptococi formează un complex cu fibrinogenul care se leagă de neutrofile. Acest lucru determină activarea neutrofilelor, precipitând eliberarea de enzime dăunătoare și, în consecință, șoc și deteriorarea organelor. Rata mortalității este mult mai mare decât în cazul STS stafilococic – până la 80% a fost repetat.

Infecții cu Pseudomonade

Pseudomonadele sunt baghete aerobe gram-negative care sunt larg răspândite în sol și apă. Capabile să supraviețuiască în orice mediu umed, pot crește pe urme de materie organică neobișnuită, cum ar fi folii de săpun sau adezivi pentru căptușeală, și sunt rezistente la multe antibiotice și dezinfectanți. Cea mai proeminentă specie este Pseudomonas aeruginosa, care este considerat modelul patogenului oportunist.

Pseudomonadele cauzează frecvent focare de dermatită Pseudomonas. Aceasta este o erupție cutanată autolimitată de aproximativ 2 săptămâni, adesea asociată cu piscine și saună de tip bazin.

Roșeață neregulată și asemănătoare coșurilor

Condiții

Un băiețel de 11 luni vine la o clinică cu antecedente de o săptămână de erupție roșie cu mâncărime sub brațe. Erupția pare să-l deranjeze mai mult noaptea și nu are febră. Utilizați tabelul de mai jos pentru a oferi un diagnostic diferențial și pentru a identifica infecțiile care ar putea provoca aceste simptome. Pentru soluție, accesați www.masteringmicrobiology.com.

BOLI FUNGICE. Diagnosticul este confirmat prin examen microscopic.

Din Raportul săptămânal privind morbiditatea și mortalitatea

Infecții în sala de sport

Pe măsură ce citiți această casetă, veți întâlni o serie de întrebări pe care epidemiologii și le pun în timp ce încearcă să urmărească un focar până la sursa acestuia. Încercați să răspundeți la fiecare întrebare înainte de a trece la următoarea.

1. Jason F., un jucător de fotbal colegiu de 21 de ani, merge la centrul de sănătate al colegiului cu o zonă de roșeață de 11 cm x 5 cm pe coapsa dreaptă. Este umflat, cald și sensibil la atingere. Temperatura lui este normală. I se administrează sulfametoxazol-trimetlioprim.

Care este diagnosticul probabil al lui Jason?

ora 17

Figura A

Control negativ Izolați de pacient

Figura B

Jason are probabil o formă de infecție bacteriană a pielii, pentru care i se prescriu antibiotice. După 2 zile, Jason se întoarce și spune că zona este mai proastă. Examinarea relevă o zonă mai largă de roșeață. Este diagnosticat cu celulită. Pustula este deschisă și drenată.

Ce trebuie să faci acum?

Puroiul este trimis la laborator pentru o colorație Gram și un test de coagulază pe cultură. Rezultatele colorației Gram și ale testului de coagulază sunt prezentate în Figura A și, respectiv, Figura B.

Care este cauza infecției?

Prezența coci gram-pozitivi, coagulazo-pozitivi indică Staphylococcus aureus. 1 a bacteria este trimisă pentru testarea sensibilității.

De ce este necesară testarea sensibilității?

Testarea de sensibilitate este necesară pentru a identifica antibioticul care va fi cel mai eficient în uciderea bacteriilor. Rezultatele sunt prezentate în Figura C. (P = penicilină,

M i meticilină, E = eritromicină, V = vancomicină, X = trimetoprimsulfametoxazol.)

Ce tratament este potrivit?

Pe baza testului de sensibilitate, cel mai potrivit tratament este vancomicina. Pe o perioadă de 3 luni, 10 membri ai echipelor colegiului de fotbal și scrimă se prezintă la centrul de sănătate cu celulită. Șapte sunt internați în spital; se primește debridare chirurgicală și grefe de piele. Care este cea mai probabilă sursă de Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA)?

Figura C

Deși investigațiile descrise în acest raport nu au determinat definitiv rădăcinile transmiterii MRSA, trei factori ar fi putut contribui la transmiterea acestor focare. În primul rând, abraziunile și alte traume ale pielii, care pot facilita intrarea agenților patogeni, sunt probabile în unele sporturi. În al doilea rând, unele sporturi implică contact fizic frecvent între jucători. 5. aureus și alte microbiote ale pielii se pot transmite cu ușurință de la persoană la persoană prin contact direct. În al treilea rând, echipamentele partajate sau alte obiecte personale care nu sunt curățate sau spălate între utilizatori ar putea fi un vehicul pentru transmiterea S. aureus.

Investigarea focarelor de MRSA în rândul sportivilor profesioniști a arătat că toate infecțiile au avut loc la locul unei arsuri de gazon și au evoluat rapid la abcese mari care au necesitat o intervenție chirurgicală pentru drenaj. MRSA a fost recuperat din jacuzzi și gel de bandă și din 35 din cele 84 de tampoane nazale de la jucători și membri ai personalului.

Recurența infecțiilor ar putea fi evitată dacă medicii obțin culturi mai de rutină atunci când sportivii au răni infectate.

Sursa: Adaptare din MMWR 58(3)52-55, 30 ianuarie 2009

și căzi cu hidromasaj. Când mulți oameni folosesc aceste instalații, alcalinitatea crește, iar clorurile devin mai puțin eficiente; în același timp, crește concentrația de nutrienți care susțin creșterea pseudomonadelor. Apa fierbinte face ca foliculii de păr să se deschidă mai larg, facilitând pătrunderea bacteriilor. Înotătorii de competiție sunt adesea afectați de otita externă sau „urechea înotătorului", o infecție dureroasă a canalului urechii externe care duce la timpan, care este frecvent cauzată de pseudomonade.

p. aeruginosa produce mai multe exotoxine care reprezintă o mare parte din patogenitatea sa. Are și o endotoxină. P. aeruginosa crește adesea în biofilme dense (vezi Figura B din caseta de la pagina 56) care contribuie la identificarea sa frecventă ca cauză a infecțiilor nosocomiale ale tuburilor sau dispozitivelor medicale existente. Această bacterie este, de

asemenea, un agent patogen oportunist serios pentru pacienții cu boala pulmonară genetică fibroză chistică; formarea biofilmului joacă un rol important în acest sens.

P. aeruginosa este, de asemenea, o oportunitate foarte comună și gravă, patogenul tic la pacienții cu arsuri, în special cei cu arsuri de gradul doi și trei. Infecția poate produce puroi albastru-verde, a cărui culoare este cauzată de pigmentul bacterian piocianina. O preocupare în multe spitale este ușurința cu care P. aerugino a crește în vaze de flori, apă de mop și chiar dezinfectanți diluați.

Rezistența relativă la antibiotice care caracterizează pseudomonadele este încă o problemă. Cu toate acestea, în ultimii ani, au fost dezvoltate mai multe antibiotice noi, iar chimioterapia pentru tratarea acestor infecții nu este atât de restrânsă ca odinioară. Chinolonele și antibioticele mai noi, antipseudomonale 0-lactamice sunt medicamentele obișnuite de alegere. Sulfadiazina de argint este foarte utilă în tratamentul infecțiilor cu arsuri cu P. aeruginosa.

Caz clinic

Asemănarea erupțiilor cutanate fraților o determină pe Molly să-și reexamineze înregistrările și să obțină informații mai detaliate despre copiii care au venit la biroul ei cu erupții asemănătoare.

După ce a vorbit cu părinții copiilor, Molly află că toți cei cinci copii au fost la aceeași piscină comunitară în ultimele 72 de ore. Molly anunță departamentul de sănătate; ei contactează singurul alt cabinet medical general din acest orășel și obțin o listă cu cazuri similare. În aceste cazuri, pacienții au erupții pe piept și abdomen (90%), fese (67%), brațe (71%), picioare (86%), precum și mâinile, picioarele, capul și gâtul.

Ce agenți patogeni pot provoca erupții cutanate cu mâncărime, asemănătoare coșurilor?

Ulcerul Buruli

Ulcerul Buruli, numit pentru o regiune acum denumită din Uganda din Africa, este o boală emergentă întâlnită în principal în vestul și centrul Africii. Deși este larg răspândit în Africa tropicală, r-rsi a fost descris cu acuratețe în Australia în 1948 și de atunci a fost raportat în zone tropicale și temperate localizate de pe tot globul, inclusiv Mexic și zone din America de Sud. „Boala este cauzată de Mycobacterium ulcerans, care este similar cu micobacteriile care cauzează tuberculoza și lepra. Când agentul patogen este introdus în piele, provoacă o boală care progresează lent, cu puține semne sau simptome precoce grave. În cele din urmă, totuși, rezultatul este un ulcer profund care devine adesea masiv și grav dăunător. Netratată, aceasta poate fi atât de extinsă încât să necesite amputare sau intervenție chirurgicală plastică. Această afectare tisulară este atribuită producției de toxină, micolactonă. Din punct

de vedere epidemiologic, infecția este asociată cu contactul cu mlaștini și ape cu curgere lent. Agentul patogen intră probabil printr-o ruptură a pielii de la o tăietură minoră sau o mușcătură de insectă.

Incidența bolii a crescut și depășește acum incidența leprei și, în unele zone, chiar a tuberculozei. Organizația Mondială a Sănătății l-a identificat recent drept o amenințare globală pentru sănătatea publică.

Ulcerul Buruli este diagnosticat în primul rând prin apariția ulcerului, deși gradul de conștientizare este mai mare în zonele endemice și este tratat cu medicamente antimicobacteriene precum combinațiile streptomicina-rifainpicină.

Acnee

Acneea este probabil cea mai frecventă boală de piele la om, afectând aproximativ 17 milioane de oameni din Statele Unite. Mai mult de 85% dintre toți adolescenții au problema într-o anumită măsură. Acneea poate fi clasificată după tipul de leziune în trei categorii: acnee comedonală, acnee inflamatorie și acnee chistică nodulară. Au nevoie de tratamente diferite.

În mod normal, celulele pielii care sunt aruncate în interiorul foliculului de păr sunt capabile să părăsească, dar acneea se dezvoltă atunci când celulele sunt eliminate în număr mai mare decât cel normal; se combină cu sebumul, iar amestecul înfundă foliculul. Pe măsură ce se acumulează sebumul, se formează puncte albe (comedo); dacă blocajul iese prin piele, se formează un punct negre (comedon). Culoarea închisă a punctelor negre se datorează nu

Acneea comedonală (ușoară) este de obicei tratată cu agenți topici precum acidul azelaic (Azelex), preparate cu acid salicilic sau retinoizi (care sunt derivați ai vitaminei A, cum ar fi tretinoina, tazarotenul [Tazorac] sau adapalenul [Differin]). Acești agenți topici nu afectează formarea sebumului.

Acneea inflamatorie (moderată) apare din acțiunea bacteriilor, în special Propionibacterium acnes, un difteroid anaerob întâlnit frecvent pe piele. P. acnes are o cerință nutrițională pentru glicerol din sebum; în metabolizarea sebumului, formează acizi grași arbori care provoacă un răspuns inflamator. Neutrofilii care secretă enzime care deteriorează peretele foliculului de păr sunt atrași de locație. Inflamația rezultată duce la apariția de pustule și papule. În această etapă, terapia se concentrează de obicei pe prevenirea formării de sebum; agenții topici nu sunt eficienți în acest sens.

Acneea inflamatorie poate fi tratată și prin țintirea P. acnes cu antibiotice. Tratamentele familiare pentru acnee fără prescripție medicală care conțin peroxid de benzoil sunt eficiente împotriva unor bacterii, în special P. acnes, și provoacă, de asemenea, uscarea care ajută la slăbirea foliculilor obturați. Peroxidul de benzoil este, de asemenea, disponibil sub formă de gel și în produse în care este combinat cu antibiotice precum clindamicină

(BenzaClin) și eritromicină (Benzamycin). Un tratament relativ nou disponibil pe bază de rețetă, Epiduo, este un gel topic care conține combinația de adapalen și peroxid de benzoil.

Alternativele la tratamentele chimice au fost aprobate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru tratamentul acneei ușoare până la moderate. Sistemul Clear Light, care scaldă pielea cu lumină albastră de mare intensitate (405-420 pm) și

Figura 21.9 Acnee severă.

21 Izotretinoina duce adesea la o îmbunătățire dramatică a cazurilor de acnee severă, dar ce măsuri de precauție trebuie respectate?

Tratamentul Smoothbeam, care folosește lumina laser, pătrunde în suprafața pielii pentru a accelera vindecarea și pentru a preveni formarea coșurilor. De asemenea, recent aprobat este un dispozitiv portabil, ThermaClear, care furnizează un scurt puls de căldură leziunilor.

Unii pacienți cu acnee progresează la acnee chistică nodulară (severă). Acneea chistică nodulară se caracterizează prin noduli sau chisturi, care sunt leziuni inflamate umplute cu puroi adânc în piele (Figura 21.9). Acestea lasă cicatrici proeminente pe față și pe partea superioară a corpului, care adesea lasă și cicatrici psihologice. Un tratament eficient pentru acneea chistică este izotretinoina, care reduce formarea de sebum. Sub denumirea comercială Accutane, distribuția sa în Statele Unite a fost întreruptă de producător. Este, totuși, distribuit în afara acestei țări sub numele de Roaccutane. Oricine ia în considerare utilizarea medicamentului ar trebui să fie avertizat că este extrem de teratogen, ceea ce înseamnă că poate provoca daune grave fătului în curs de dezvoltare la o femeie însărcinată. Alte reacții adverse pot include boala inflamatorie intestinală și colita ulceroasă.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce specie bacteriană prezintă proteina factorului de virulență M? 21-3 jX care este denumirea comună pentru otita externă? 21-4

Boli virale ale pielii

Multe boli virale, deși sistemice și transmise pe cale respiratorie sau pe alte căi, sunt cele mai evidente prin efectele lor asupra pielii.

Negi

Negii sau papiloamele sunt, în general, excrescențe benigne ale pielii cauzate de viruși. Se știa de mult că negii se pot transmite de la o persoană la alta prin contact, chiar și pe cale sexuală, dar abia în 1949 au fost identificate viruși în țesuturile

negilor. În prezent, se știe că peste 50 de tipuri de papilomavirus provoacă diferite tipuri de veruci, adesea cu înfățișări foarte diferite.

După infecție, există o perioadă de incubație de câteva săptămâni înainte de apariția negilor. Cele mai frecvente tratamente medicale pentru veruci sunt aplicarea de azot lichid extrem de rece (crioterapie), uscarea lor cu curent electric (electrodesicare) sau arderea lor cu acizi. „Iată dovezi că compușii care conțin acizi salicilici sunt deosebit de eficienți. Aplicarea locală a medicamentelor eliberate pe bază de rețetă, cum ar fi podofilox sau imiquimod (Aldara) este adesea eficientă; acesta din urmă stimulează producția de interferoni antivirali. Negii care nu răspund la niciun alt tratament pot fi tratați cu lasere sau injectați cu bleomicina, un medicament antitumoral.

Deși negii nu sunt o formă de cancer, unele cancere de piele și de col uterin sunt asociate cu anumite papilomavirusuri. Incidența verucilor genitale (vezi capitolul 26) a atins proporții epidemice.

Variola (Variola)

În timpul Evului Mediu, se estimează că 80% din populația Europei a contractat variola la un moment dat în timpul vieții. Cei care și-au revenit după boală au păstrat cicatrici desfigurante. „Boala, introdusă de coloniștii americani, a fost și mai devastatoare pentru nativii americani, care nu avuseseră nicio expunere anterioară și, prin urmare, o rezistență redusă.

Variola este cauzată de un ortopoxvirus cunoscut sub numele de virusul variolei (variola). „Iată două forme de bază ale acestei boli: variola majoră, cu o rată a mortalității de 20% sau mai mare, și variola minoră, cu o rată a mortalității mai mică de 1%.

Transmiși pe cale respiratorie, virusurile infectează multe organe interne înainte de a trece în cele din urmă în fluxul sanguin, infectând pielea și producând simptome mai recunoscute. Creșterea virusului în straturile epidermice ale pielii provoacă leziuni care devin pustuloase după aproximativ 10 zile (Figura 21.10).

Variola a fost prima boală la care a fost indusă artificial imunitatea (vezi paginile 11 și 505) și prima care a fost eradicată din populația umană. Se crede că ultima victimă a unui caz natural de variolă este un individ care s-a recuperat (de la variola minoră în 1977 în Somalia. (Cu toate acestea, la 10 luni după acest caz, a existat o deces de variolă în Anglia cauzată de scăparea virusului dintr-un laborator de cercetare spitalicesc.) „Eradicarea variolei a fost posibilă deoarece nu a fost dezvoltat un vaccin eficient pentru boala animală și pentru că nu a fost dezvoltat un vaccin rezervor pentru boala gazdă. Efortul de vaccinați* m a fost coordonat de Organizația Mondială a Sănătății.

Figura 21.10 Leziuni de variolă. În unele cazuri severe, leziunile sunt aproape împreună (sunt confluente).

a Cum diferă aceste leziuni de varicela?

Astăzi, doar două locuri sunt cunoscute pentru menținerea virusului variolei, unul în Statele Unite și unul în Rusia. Datele pentru distrugerea acestor colecții au fost stabilite și apoi amânate.

Variola ar fi un agent deosebit de periculos pentru bioterorism. Vaccinarea în Statele Unite s-a încheiat la începutul anilor 1970. Persoanele care au fost vaccinate înainte de acel moment au imunitate în scădere; cu toate acestea, probabil că au rămas o oarecare protecție care ar modera cel puțin boala. Stocurile de vaccin împotriva variolei se acumulează ca măsură de precauție. Nu este avut în vedere un program general de vaccinare pentru întreaga populație. Cu toate acestea, anumite grupuri, printre care militarii și lucrătorii din domeniul sănătății, pot fi o excepție. Administrat populației generale, vaccinul ar provoca un număr semnificativ de decese, în special în rândul persoanelor imunodeprimate.

Complicațiile vaccinului împotriva variolei pot fi tratate cu imunoglobulină vaccinia, care conține anticorpi împotriva virusului. „Se poate administra și medicamentul antiviral experimental, cidofovir.

Odată cu dispariția variolei, a existat o anumită îngrijorare cu o boală similară, variola maimuțelor. „Boala sa a apărut pentru prima dată în rândul maimuțelor de la grădina zoologică care își are originea în Africa și Asia de Est și este endemică acolo la animalele mici. Există focare ocazionale în rândul oamenilor în acele zone și un focar de peste 50 de cazuri în Statele Unite în 2003 a fost atribuit contactului cu câinii de prerie de companie. „Se pare că aceste animale au fost infectate fiind găzduite în magazine de animale de companie cu șobolani giganți din Gambia importați din Africa de Vest. Variola maimuță seamănă îndeaproape cu variola ca simptome și, în timp ce variola era endemică, probabil că a fost confundată cu ea. „Rata mortalității este de obicei de 1-10% la adulții africani, cea mai mare la copii. Nu au existat decese în focarul din SUA. „Virusul variolei maimuțelor, ca și virusul variolei, este un virus ortopox, iar vaccinarea împotriva variolei are un efect protector. Se știe că variola maimuțelor sare de la animale la om, dar, din fericire, transmiterea sa de la om la om a fost foarte limitată. Organizația Mondială a Sănătății monitorizează focarele recente pentru a vedea dacă transmiterea de la om la om crește.

Varicela (varicela) și zona zoster (herpes zoster) Varicela (varicela) este o boală relativ ușoară a copilăriei. „Rata mortalității din cauza varicelei este foarte scăzută și este de obicei cauzată de complicații precum encefalita (infecția creierului) sau pneumonia. Aproape jumătate dintre astfel de decese apar la adulți.

Varicela (Figura 21.11a) este rezultatul unei infecții inițiale cu herpesvirusul varicelo-zoster. („Numele oficial, dar mai puțin folosit, este herpesvirusul uman 3: vezi capitolul 13. Boala este dobândită atunci când virusul intră în sistemul respirator, iar infecția se localizează în celulele pielii după aproximativ 2 zile până la pielea infectată veziculară, timp de aproximativ 2 zile. timp, veziculele se umplu de puroi, se rup și formează o crustă înainte

de vindecare. Leziunile se limitează în mare parte la față, gât și partea inferioară a spatelui, dar pot apărea și pe piept și pe umeri.

Sindromul Reye este o complicație severă ocazională a varicelei, gripei și a altor boli virale. La câteva zile după ce infecția inițială a renunțat, pacientul vărsă în mod persistent și prezintă semne de disfuncție cerebrală, cum ar fi somnolență extremă sau comportament combativ. Coma și moartea pot urma. La un moment dat, rata mortalității cazurilor raportate se apropia de 90%, dar această rată a scăzut odată cu îmbunătățirea îngrijirii și acum este de 30% sau mai mică atunci când boala este recunoscută și tratată la timp. Supraviețuitorii pot prezenta leziuni neurologice, mai ales dacă sunt foarte tineri. Sindromul Reyes afectează aproape exclusiv copiii și adolescenții. „Folosirea aspirinei pentru a scădea febra în varicela și gripă crește șansele de a dezvolta sindromul Reye.

Ca toate herpesvirusurile, o caracteristică a virusului varicela-zoster este capacitatea sa de a rămâne latentă în organism. În urma unei infecții primare, virusul intră în nervii periferici și se deplasează într-un ganglion nervos central (un grup de celule nervoase situate în afara sistemului nervos central), unde persistă ca ADN viral. Anticorpii umorali nu pot pătrunde în celula nervoasă și, deoarece nu sunt exprimate antigene virale pe suprafața celulei nervoase, celulele L citotoxice nu sunt activate. Prin urmare, niciunul dintre brațele sistemului imunitar specific nu perturbă virusul latent.

Virusul varicelo-zosterian latent este localizat în ganglionul rădăcinii dorsale în apropierea coloanei vertebrale. Mai târziu, poate atât timp cât decenii mai târziu, virusul poate fi reactivat (Fig .ire 21.1 lb). „Declanșatorul poate fi stresul sau pur și simplu competența imunitară scăzută asociată cu îmbătrânirea. „Virionii produși de ADN-ul reactivat se deplasează de-a lungul nervilor periferici până la nervii senzitivi cutanați ai pielii, unde provoacă un nou focar al virusului sub formă de zona zoster (herpes zoster).

În zona zoster apar vezicule similare cu cele ale varicelei, dar sunt localizate în zone distincte. În mod obișnuit, acestea sunt distribuite în jurul taliei (denumirea zona zoster este derivată din latinescul cingulum pentru brâu sau centură), deși apar și zona zoster facială și infecții ale pieptului superior și ale spatelui (vezi Figura 21.11b). Infecția urmărește distribuția nervilor senzitivi cutanați afectați și este de obicei limitată la o parte a corpului odată, deoarece acești nervi sunt unilaterali. Ocazional, astfel de infecții ale nervilor pot duce la leziuni ale nervilor care afectează vederea sau chiar provoacă paralizie. Arsura severă sau durerea înțepătoare este un simptom frecvent; ocazional, aceasta persistă luni sau ani, o afecțiune numită nevralgie postherpetică.

Zona zoster este pur și simplu o expresie diferită a virusului care provoacă varicela: diferită pentru că pacientul, care a avut varicela, are acum imunitate parțială la virus. Expunerea copiilor la zona zoster a dus la contractarea varicela. Zona zoster apare rar la persoanele sub 20 de ani, iar cea mai mare incidență a gudronului este în rândul adulților în vârstă. Este neobișnuit ca un pacient să dezvolte zona zoster de mai multe ori.

Medicamentele antivirale aciclovir, valaciclovir și famciclovir sunt aprobate pentru tratamentul zona zoster. Pentru pacienții imunocompromiși, la care se raportează o rată a mortalității de 17%, și pacienții cu afectare oculară, tratamentul cu antivirale este obligatoriu.

Un vaccin viu, atenuat împotriva varicelei a fost autorizat în 1995. De atunci, cazurile de boală au scăzut în mod constant. Există dovezi că eficacitatea vaccinului, care este de aproximativ 97% la început, scade cu timpul. Lipsa unui efect de amplificare la expunerea. la noile cazuri de varicelă este un factor în acest sens. Ihereiore, varicela la persoanele vaccinate anterior, numită varicelă inovatoare, devine destul de comună. Deoarece vaccinul este cel puțin parțial eficient, este o boală relativ ușoară, cu o erupție cutanată care nu seamănă prea mult cu varicela tipică. O doză de rapel de vaccin poate fi „în cele din urmă" necesară pentru controlul complet al varicelei.

O altă îngrijorare este că scăderea eficienței vaccinării copiilor va duce la o populație de adulți susceptibili, pentru care boala tinde să fie mai severă. Prin urmare, recomandarea actuală este ca adulții cu vârsta de 60 de ani sau mai mult să primească un vaccin nou aprobat împotriva zosterului, chiar dacă subiectul a mai avut varicela sau zona zoster.

Wiiy pot reapărea herpesul bucal și de ce reapar în același loc?

Herpes Simplex

Virusurile herpes simplex (HSV) pot fi separate în două grupe identificabile, HSV-1 și HSV-2. „Numele virusului herpes simplex, folosit aici, este numele comun sau vernacular. Numele oficiale sunt herpesvirusul uman 1 și 2. HSV-1 se transmite în principal pe căi orale sau respiratorii, iar infecția apare de obicei în copilărie. Sondajele serologice arata ca aproximativ Wo din populatia SUA a fost infectata, in mod frecvent, aceasta infectie este subclinica, dar multe cazuri dezvolta leziuni cunoscute sub numele de herpes labial sau vezicule febrile. Acestea sunt vezicule dureroase, de scurtă durată, care apar în apropierea marginii roșii exterioare a buzelor (Figura 21.12).

Herpes labial, cauzat de infecțiile cu herpesvirus, este adesea folosit cu afte. Cauza aftelor este necunoscută, dar apariția lor este adesea legată de stres sau menstruație. Deși în aparență similară cu herpesul bucal, aftele apar de obicei în zone diferite. „Apar ca răni dureroase pe membranele mucoase mobile, cum ar fi cele de pe limbă, obraji și suprafața interioară a buzelor. „De obicei, se vindecă în câteva zile, dar reapar adesea.

HSV-1 rămâne de obicei latent în ganglionii nervului trigemen care comunică între față și sistemul nervos central (Figura 21.13). Recidivele pot fi declanșate de evenimente precum expunerea excesivă la radiațiile ultraviolete de la soare, tulburări emoționale sau modificări hormonale asociate cu menstruația.

Infecția cu HSV-1 poate fi transmisă prin contact cu pielea între luptători; acesta este denumit în mod colorat herpes gladiator. Incidența de până la 3% a fost raportată în rândul luptătorilor din liceu. Asistentele, medicii și stomatologii sunt susceptibili, din punct de

vedere profesional, la infecții herpetice ale degetului cauzate de contactul cu leziunile HSV-1 - la fel ca și copiii cu ulcere bucale herpetice.

Un virus foarte asemănător, HSV-2, se transmite în principal prin contact sexual. Este cauza obișnuită a herpesului genital (vezi capitolul 26). HSV-2 se diferențiază de HSV-1 prin machiajul său antigenic și

De ce acest sistem nervos este numit trigemen?

prin efectul său asupra celulelor din cultura tisulară. Este latentă în ganglionii nervului sacral găsiți în apropierea bazei coloanei vertebrale, o locație diferită de cea a HSV-1.

Foarte rar, oricare dintre tipurile de virus herpes simplex se poate răspândi la creier, provocând encefalită herpetică. Infecțiile cu HSV-2 sunt mai grave, cu o rată a mortalității de până la 70% dacă nu sunt tratate. Doar aproximativ 10% dintre supraviețuitori se pot aștepta să ducă o viață sănătoasă. Când este administrat prompt, aciclovirul vindecă adesea o astfel de encefalită. Chiar și așa, rata mortalității în anumite focare este încă de 28% și doar 38% dintre supraviețuitori scapă de leziuni neurologice grave.

Rujeola (Rubeola)

Rujeola (rubeola) este o boală virală extrem de contagioasă (virusul rujeolei) care se răspândește pe cale respiratorie. Deoarece o persoană cu rujeolă este infecțioasă înainte de apariția simptomelor, carantina nu este o măsură eficientă de prevenire.

„Vaccinul împotriva rujeolei, acum administrat de obicei ca vaccin ROR (rujeolă, oreion, rubeolă), aproape a eliminat rujeola în Statele Unite. De la introducerea vaccinului în 1963, cazurile de rujeolă au scăzut de la aproximativ 5 milioane de cazuri pe an (400.000 au fost de fapt raportate) la dispariția virtuală. Ca și în cazul variolei, nu există un rezervor animal pentru rujeolă, dar deoarece virusul este mult mai infecțios decât variola, imunitatea de turmă este dificil de obținut. Prin urmare, obiectivul actual la nivel mondial este de a controla rujeola prin vaccinare, mai degrabă decât prin eradicare. Această abordare a avut un oarecare succes; comparativ cu aproximativ 873.000 de decese în întreaga lume în 1999, au fost 164.000 în 2008. „Obiectivul este o reducere suplimentară cu 90% a mortalității până în 2010. (Vezi caseta din capitolul 18 de la pagina 510.)

Fit jre 21.14 Erupția cutanată de mici pete ridicate tipice rujeolei (rubeola). Erupția începe de obicei pe față și se extinde la trunchi și la extremități. .

I De ce este posibilă eradicarea rujeolei?

Deși vaccinul este eficient în proporție de 95%, cazurile continuă să apară în rândul persoanelor care nu dezvoltă sau nu păstrează o imunitate bună. Unele dintre aceste infecții sunt cauzate de contactul cu persoane infectate care provin din afara Statelor Unite.

Un rezultat neașteptat al vaccinului împotriva rujeolei este că multe cazuri de rujeolă apar astăzi la copiii sub vârsta de 1 ani. Rujeola este deosebit de periculoasă pentru sugari, care sunt mai susceptibili de a avea complicații grave. În zilele prevaccinării, rujeola era rară la această vârstă, deoarece sugarii erau protejați de anticorpi materni derivați din recuperarea mamei lor după boală. Din păcate, anticorpii materni obținuți ca răspuns la vaccin nu sunt la fel de eficienți în asigurarea protecției precum sunt anticorpii obținuți ca răspuns la boală. Deoarece vaccinul nu este eficient atunci când este administrat în copilăria timpurie, copilul nu primește vaccinarea inițială înainte de 12 luni. Prin urmare, copilul este vulnerabil pentru o perioadă semnificativă de timp.

Dezvoltarea rujeolei este similară cu cea a variolei și a varicelei. Infecția începe în sistemul respirator superior. După o perioadă de incubație de 10 până la 12 zile, se dezvoltă simptome asemănătoare cu cele ale unei răceli obișnuite. În curând, apare o erupție maculară, care începe pe față și se extinde la trunchi și extremități (Figura 21.14). Leziunile cavității bucale includ

Figura 21.15 Erupția cutanată cu pete roșii caracteristice rubeolei. Petele nu sunt ridicate deasupra pielii din jur.

Petele Koplik, mici pete roșii cu pete centrale albastre-albe, pe mucoasa bucală opusă molarilor. Prezența petelor Koplik este un indicator de diagnostic al bolii. Testele serologice efectuate la câteva zile după apariția erupției cutanate pot fi folosite pentru a confirma diagnosticul. (Vezi și Boli în Locus 21.1.)

Rujeola este o boală extrem de periculoasă, mai ales la sugari și la persoanele foarte în vârstă. Se complică frecvent de infecții ale urechii medii sau pneumonie cauzată de virusul însuși sau de o infecție bacteriană secundară. Encefalita afectează aproximativ 1 din 1000 de victime ale rujeolei; supraviețuitorii săi rămân adesea cu leziuni permanente ale creierului. Aproximativ 1 din 3000 de cazuri este fatal, mai ales la sugari. O complicație rară a rujeolei (aproximativ 1 din 1.000.000 de cazuri) este panencefalita sclerozantă subacută. Apar mai ales la bărbați, apare la aproximativ 1 până la 10 ani după recuperarea după rujeolă. Simptomele neurologice severe au ca rezultat moartea în câțiva ani.

rubeola

Rubeola, sau rujeola germană (așa numită pentru că a fost descrisă pentru prima dată de medicii germani în secolul al XVIII-lea), este o boală virală mult mai ușoară decât rubeola (rujeola) și adesea nu este detectată. O erupție maculară cu mici pete roșii și o febră ușoară

sunt simptomele obișnuite (Figura 21.15). (Complicațiile sunt rare, mai ales la copii, dar encefalita apare în aproximativ 1 caz din 6000, mai ales la adulți. Virusul rubeolei se transmite pe cale respiratorie, iar o incubație de 2 până la 3 săptămâni este normală. Recuperarea din cazurile clinice sau subclinice pare să dea o imunitate fermă.

Seriozitatea rubeolei nu a fost apreciată până în 1941, când anumite defecte congenitale severe au fost asociate cu infecția maternă în primul trimestru (3 luni) de sarcină, o afecțiune numită sindrom rubeolic congenital. Dacă o femeie însărcinată contractă boala în acest timp, există o incidență de aproximativ 35% a leziunilor fetale grave, inclusiv surditate, cataractă oculară, defecte cardiace, retard mintal și moarte. Aproximativ 15% dintre bebelușii cu sindrom rubeolic congenital mor în primul lor an. „Ultima epidemie majoră de rubeolă din Statele Unite a avut loc în anii 1964 și 1965. Cel puțin 20.000 de copii cu deficiențe severe s-au născut în timpul acelei epidemii.

Prin urmare, este important să se identifice femeile aflate la vârsta fertilă care nu sunt imune la rubeolă. În unele state, testul de sânge necesar pentru o licență de căsătorie include un test pentru anticorpii rubeolei. Anticorpul seric poate fi testat printr-un număr de teste de laborator disponibile comercial. Diagnosticul precis al stării imune necesită întotdeauna astfel de teste; doar istoriile sunt nesigure.

Pe lângă această supraveghere, în 1969 a fost introdus un vaccin împotriva rubeolei. Studiile ulterioare indică faptul că mai mult de 90% dintre persoanele vaccinate sunt protejate timp de cel puțin 15 ani. Datorită acestor măsuri preventive, acum sunt raportate mai puțin de 10 cazuri anuale de sindrom rubeolic congenital.

„Vaccinul nu este recomandat femeilor însărcinate. Cu toate acestea, în sute de cazuri în care femeile au fost vaccinate cu 3 luni înainte sau cu 3 luni după data presupusă a concepției, nu a apărut niciun caz de defecte congenitale ale sindromului rubeolic. Persoanele cu un sistem imunitar afectat nu ar trebui să primească vaccin viu împotriva vreunei boli.

Alte erupții cutanate virale

Boala a cincea (Eritem Infecțios) Părinții cu copii mici sunt adesea derutați de un diagnostic de a cincea boală, despre care nu au auzit până acum. „Numele derivă dintr-o apariție din 1905 a bolilor erupțiilor cutanate: rujeolă, scarlatina, rubeolă, boala Ducilor Filatov (o formă ușoară de scarlatina) și a cincea boală de pe listă. A cincea boală, sau eritemul infecțios, nu produce deloc simptome la aproximativ 20% dintre indivizii infectați de virus (parvovirus uman B19, identificat pentru prima dată în 1989). Simptomele sunt asemănătoare cu un caz ușor de gripă, dar există o erupție facială distinctă cu „obraz palmat" care dispare încet. La adulții care au ratat o infecție de imunizare în copilărie, boala poate provoca anemie, un episod de artrită sau, rar, avort spontan.

Rozeola Rozeola este o boală ușoară, foarte frecventă a copilăriei. Copilul are febră mare de câteva zile, care este urmată de o erupție pe o mare parte a corpului, care

durează o zi sau două. Recuperarea duce la imunitate'. „Agenții patogeni sunt herpesvirusurile umane 6 (HHV-6) și 7 (HHV-7) – acesta din urmă este responsabil pentru 5-10% din cazurile de rozeola. Ambele virusuri sunt prezente în saliva majorității adulților.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cum a apărut denumirea ciudată a „a cincea boală”? 21-5

Caz clinic

Staphylococcus aureus, herpesvirusurile și Pseudomonas aeruginosa sunt cauze probabile ale infecțiilor dobândite în comunitate. Pentru a găsi un grup de control, departamentul de sănătate cere fiecărui caz să numească până la doi adulți și doi copii care au fost

în piscină în același timp, dar nu a dezvoltat erupție cutanată A fost solicitat un părinte/tutore în cazul copiilor.

în total sunt identificate 26 de cazuri şi patru controale Departamentul de sănătate obţine tampoane din erupţii cutanate şi

le are inoculate pe agar nutritiv și incubate la 35 C timp de 24 de ore. Rezultatele sunt prezentate în fotografia de mai sus.

Pe baza figurii, ce este bacteria?

605

Boli fungice ale pielii și unghiilor

„Pielea este cea mai susceptibilă la microorganisme care pot rezista la presiune osmotică ridicată și umiditate scăzută. Prin urmare, nu este surprinzător că ciupercile provoacă o serie de afecțiuni ale pielii. Orice infecție amuzantă a corpului se numește micoză.

Micoze cutanate

Ciupercile care colonizează părul, unghiile și stratul exterior (stratul cornos) al epidermei (vezi Figura 21.1) se numesc dermatofite; cresc pe cheratina prezentă în acele locații. Denumite dermatomicoze, aceste infecții fungice sunt cunoscute mai informal sub numele de tinee sau pecingine. Tinea capitis, sau pecingine a scalpului, este destul de comună în rândul copiilor de școală elementară și poate duce la chelie. „Aceasta caracteristică i-a determinat pe romani să adopte denumirea de tinea, latină pentru molia hainelor, deoarece infecția seamănă cu găurile lăsate de larvele de vierme ale moliei în hainele de lână. „Infecțiile tind să se extindă circular, de unde și termenul de pecingine (Figura 21.16a). Infecţia se transmite de obicei prin contactul cu fomite. Câinii și pisicile sunt, de asemenea, frecvent infectați cu ciuperci care provoacă pecingine la copii. Pecinginele inghinale sau

mâncărimea jock, sunt cunoscute sub numele de tinea cruris, iar pecinginea picioarelor, sau piciorul atletului, este cunoscută sub numele de tinea pedis (Figura 21.16b). Umiditatea din astfel de zone favorizează infecțiile fungice.

Trei genuri de ciuperci sunt implicate în micoza cutanată. Trichophyton (trik-6-fi'ton) poate infecta părul. piele sau unghii; Microsporum (mi-kro-spo'ruin) implică de obicei doar părul sau pielea: Epidermophyton (ep-i-dcr-mo-fi'ton) afectează numai

(a) pecingine

Figura 21.16 Dermatomicoze.

31 Este pecinginele cauzate de un helmint?

pielea si unghiile. Medicamentele topice disponibile fără prescripție medicală pentru infecțiile cu tinea includ miconazol și clotrimazol. Piciorul de atlet este adesea greu de

vindecat. Preparatele topice de alilamină care conțin terbinafină sau naftifină, precum și o altă alilamină, butenavină, sunt recomandate și sunt acum disponibile fără prescripție medicală. De obicei este necesară aplicarea extinsă. Când părul este implicat, tratamentul topic nu este foarte eficient. Un antibiotic oral, griseofulvina, este adesea utilizat în astfel de infecții, deoarece se poate localiza în țesutul keratinizat, cum ar fi pielea, părul sau unghiile. Când unghiile sunt infectate, numită tinea unguium sau onicomicoză, itraconazolul oral și terbinalina sunt medicamentele de alegere, dar tratamentul poate dura săptămâni și ambele trebuie utilizate cu prudență din cauza potențialelor efecte secundare severe.

Micoze subcutanate

Micozele subcutanate sunt mai grave decât micozele cutanate. Chiar și atunci când pielea este ruptă, ciupercile cutanate nu par să poată pătrunde dincolo de stratul cornos, poate pentru că nu pot obține suficient fier pentru creșterea în epidermă și derm. De obicei, micozele subcutanate sunt cauzate de ciupercile care locuiesc în sol, în special vegetația în descompunere, și pătrund în piele printr-o mică rană care permite pătrunderea în țesuturile subcutanate.

În Statele Unite, cea mai frecventă boală de acest tip este sporotricoza, cauzată de ciuperca dimorfă Sporothrix schenkii. Cele mai multe cazuri apar în rândul grădinarilor sau al altor persoane care lucrează cu solul. Infecția formează frecvent un mic ulcer pe mâini. Ciuperca pătrunde adesea în sistemul limfatic din zonă și formează leziuni similare. Afecțiunea este rareori fatală și este tratată eficient prin ingerarea unei soluții diluate de iodură de potasiu, chiar dacă organismul nu este afectat in vitro nici măcar de o soluție de 10% de iodură de potasiu.

Candidoza

Microbiota bacteriană a membranelor mucoase din tractul geno-turinar și din gură suprimă de obicei creșterea unor ciuperci precum Candida albicans. Mai multe alte specii de Candida, de exemplu C. tropicalis sau C. krusei (krus'a-e), pot fi, de asemenea, implicate. Morfologia acestor organisme nu este întotdeauna asemănătoare drojdiei, dar poate prezenta formarea de pseudohife, celule lungi care seamănă cu hife. În această formă, Candida este rezistentă la fagocitoză, care poate fi un factor în patogenitatea sa (Figura 21.17a). Deoarece ciuperca nu este afectată de medicamentele antibacteriene, uneori crește excesiv țesutul mucoasei atunci când antibioticele suprimă noii. microbiota bacteriană, Modificări ale mucoasei normale pl I m au un efect similar. Asemenea excese excesive de (. albicans sunt candidoze calk. Nou-născuții, a căror microbiotă normală nu s-a stabilit, suferă adesea de o creștere albicioasă a cavității bucale, numită afte (Figura 21.17b). C. albicans este și o cauză foarte frecventă a vaginitei (vezi capitolul 26).

Persoanele imunodeprimate, inclusiv pacienții cu SIDA, sunt neobișnuit de predispuse la infecții cu Candida ale pielii și ale membranelor cusuțe. La persoanele care sunt obezi sau diabetici, zona de piele cu mai multă umiditate tinde să se infecteze cu această ciupercă. Zonele infectate devin roșii aprinse, cu leziuni pe margini. Infecțiile cutanate și ale mucoasei

cu C. albicans sunt de obicei tratate cu aplicații topice de miconazol, clotrimazol sau nistatin. Daca candidoza devine sistemica, asa cum se poate intampla la indivizii imunodeprimati, poate rezulta boala fulminanta (una care apare brusc si sever) si moartea. Medicamentul obișnuit de elecție pentru tratarea candidozei sistemice este fluconazolul. Mai multe tratamente noi sunt acum disponibile; de exemplu, unele dintre noile antifungice din clasa echinocandinei, cum ar fi micafungin și anidulafungin, sunt acum aprobate pentru această utilizare.

Figura 21.17 Candidoză, (a) Candida albicans. Observați corpurile sferice de esting ale chlamydoconidiilor formate din celule hife) și blastoconidiile mai mici (spori asexuați produși prin înmugurire) (vezi capitolul 12). (b) Acest caz de candidoză orală, sau afte, a produs un strat gros, cremos pe limbă.

Cum pot medicamentele antibacteriene să ducă la candidoză?

Caz clinic

P. aeruginosa este izolat din cele 26 de cazuri care au fost testate. Departamentul de sănătate preia mostre de apă din piscină și prelevează tampoane de mediu din faianța din jurul piscinei și dintr-un dispozitiv gonflabil de 18 picioare din piscina pentru copii. Probele sunt cultivate pe agar nutritiv. Clorarea apei este adecvată; apa este negativă pentru bacterii. P. aeruginosa se găsește pe țigla de la capătul puțin adânc al piscinei și pe gonflabil. Douăzeci și cinci dintre pacienți cu erupții cutanate și niciunul dintre martori nu utilizase gonflabilul.

Gonflabila nu este etansa; în timpul utilizării, umflarea este menținută cu o pompă de aer. Gonflabilul este folosit aproximativ 1 oră pe zi, 3 zile pe săptămână și depozitat lângă piscină atunci când nu este utilizat. Apa se scurge vizibil din cusăturile gonflabilului.

De ce este P. aeruginosa un candidat probabil pentru acest tip de infecție?

607

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Cum diferă sporotricoza și piciorul de atlet? În ce fel sunt similare? 21-6

Cum ar putea cauza utilizarea penicilinei la un caz de candidoză? 21-7

Infestarea parazitară a pielii

Organismele parazite, cum ar fi unele protozoare, helminții și artropodele microscopice, pot infesta pielea și pot provoca boli. Vom descrie două exemple de infestare comună cu artropode, scabie și păduchi.

Scabie

Probabil prima legătură documentată între un organism microscopic (330-450 pm) și o boală la om a fost scabia, care a fost descrisă de un medic italian în 1687. Boala implică mâncărimi locale intense și este cauzată de micul acarian Sarcaptes scabiei care se îngroapă sub piele pentru a-și depune ouăle. (18). Vizuinile sunt adesea vizibile ca linii serpentine, ușor înălțate, de aproximativ 1 mm m lățime. Cu toate acestea, scabia poate apărea ca o varietate de leziuni inflamatorii ale pielii, multe dintre ele infecții secundare de la zgâriere. Acarianul se transmite prin contact intim, inclusiv prin contact sexual, și este cel mai adesea

observat la membrii familiei, la rezidenții unei case de bătrâni și la adolescenții infectați de copii pentru care îi îngrijesc.

0,2 mm

Figura 21.18 Scabia acarienilor în piele.

Ar fi fost nevoie de un microscop pentru a identifica acest agent patogen?

Aproximativ 500.000 de oameni caută tratament pentru scabie în Statele Unite în fiecare an; în țările în curs de dezvoltare, este și mai răspândită. „Acarienul trăiește aproximativ 25 de zile, dar până atunci ouăle au eclozionat și au produs aproximativ o duzină de descendenți. Scabia este de obicei diagnosticată prin examinarea microscopică a răzuirii pielii și, de obicei, este tratată prin aplicarea topică a permetrinei. Cazurile dificile sunt uneori tratate cu ivermectină orală.

Pediculoza (păduchii)

Infestările cu păduchi, numite pediculoză, afectează oamenii de mii de ani. Deși de obicei asociate în mintea publică cu o salubritate proastă, focarele de păduchi la cap în rândul școlarilor din clasele mijlocii și superioare din Statele Unite sunt frecvente. Părinții sunt de obicei îngroziți, dar păduchii de cap sunt ușor transferați prin contact cap la cap, așa cum se întâmplă în rândul copiilor care se cunosc bine. Paduchiul capului, Pediculus hunwntis c cipitis, nu este acelasi lucru cu paduchiul corpului, Pediculus hutuuuus corporis. Acestea sunt subspecii de Pediculus humanus care s-au adaptat la diferite zone ale corpului. Doar păduchiul organismului răspândește boli, cum ar fi tifosul epidemic.

Păduchii (vezi Figura 12.33a, pagina 363) necesită sânge de la gazdă și se hrănesc de mai multe ori pe zi. Victima nu este adesea conștientă de acești pasageri tăcuți până când mâncărimea, care este rezultatul sensibilizării la saliva păduchilor, se dezvoltă câteva săptămâni mai târziu. Scarpinatul poate duce la infectii bacteriene secundare. Păduchiul are picioare special adaptate pentru a prinde firele de păr ale scalpului (Figura 21.19a). Pe parcursul unei vieți de puțin peste o lună, păduchiul femela produce mai multe ouă (nidi) pe zi. Ouăle sunt atașate de firele de păr aproape de scalp (Figura 21.19b) pentru a beneficia de o temperatură de incubație mai caldă și eclozează în aproximativ o săptămână. Cele mai tinere stadii ale păduchilor se mai numesc și nits. Cutii goale pentru ouă

Figura 21.19 Carcasă de ouă pentru păduchi și păduchi, (a) Paduchi adult care apucă părul, (b) Această cutie de ouă (nit) conține stadiul nimfal al păduchilor, care este în proces de ieșire prin capac (opercul). Face acest lucru înghițind aer și forțându-l să iasă din anus până când se eliberează, la fel ca un dop de șampanie.

Cum se transmite pediculoza?

sunt albicioase și mai vizibile. Ele nu indică neapărat prezența păduchilor vii. Pe măsură ce părul crește (cu o rată de aproximativ 1 cm pe lună), nit atașată se îndepărtează de scalp.

Un punct de interes este că incidența pediculosb în rândul negrilor din Statele Unite este scăzută: în Statele Unite, păduchii s-au adaptat la firele de păr cilindrice patru, pe albi. În Africa, păduchii s-au adaptat la firele de păr noncylindrica ale negrilor.

Tratamentele pentru păduchi de cap abundă, amintind adagioul medical că, dacă există multe tratamente pentru o afecțiune, probabil că nici unul dintre ele nu este cu adevărat bun. Medicamentele fără prescripție medicală, cum ar fi Nix (insecticid cu permetrină) și Rid (insecticid cu piretrină) sunt de obicei prima alegere, dar rezistența a devenit comună. Sunt disponibile și alte preparate topice care conțin insecticide precum malathion (Ovide) și lindanul mai toxic (lindanul este interzis în unele zone). Ocazional este utilizat un tratament în doză unică cu ivermectină administrată pe cale orală. Un produs pe bază de silicon, LiceMD, este eficient și netoxic. Actul ivv prir pie, dimeticone, blochează tuburile de respirație ale păduchilor. Pieptănarea lendinilor cu piepteni pentru păduchi este o altă opțiune tre^tmer t. — Aceasta este o procedură dificilă, care necesită timp

a dus de fapt la apariția unor servicii profesionale de mutare în unele orașe: scumpe, dar adesea merită prețul pentru mamele ocupate.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce boli, dacă există, sunt răspândite de păduchi, cum ar fi Pediculus humanus capitis? 21-8

Boli microbiene ale ochiului

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

21-9 Definiți conjunctivita.

'1-10 Enumerați agentul cauzal, modul de transmitere și simptomele clinice ale acestor infecții oculare: oftalmia neonatorum, conjunctivită de incluziune, trahom.

21-11 Enumerați agentul cauzal, modul de transmitere și simptomele clinice ale acestor infecții oculare: keratită herpetică, keratită Acanthamoeba.

Celulele epiteliale care acoperă ochiul pot fi considerate o continuare a pielii sau a mucoasei. Mulți microbi pot infecta ochiul, în mare parte prin conjunctivă, membrana mucoasă care căptușește pleoapele și acoperă suprafața albă exterioară a globului ocular. Este un strat transparent de celule vii care înlocuiește pielea. Bolile ochiului sunt rezumate în Diseases in Focus 21.4.

Inflamația membranelor oculare: conjunctivită

Conjunctivita este o inflamație a conjunctivei, adesea numită sub denumirea comună de ochi roşu, sau pinkeye. Haemophilus influenzae este cea mai frecventă cauză bacteriană; Conjunctivita virală este de obicei „cauzată de” adenovirusuri. Cu toate acestea, un grup larg de agenți patogeni bacterieni și virali, precum și alergiile pot provoca, de asemenea, această afecțiune.

Popularitatea lentilelor de contact a fost însoțită de o incidență crescută a infecțiilor oculare. Acest lucru este valabil mai ales pentru soiurile cu lentile moi, care sunt adesea purtate perioade lungi de timp. Printre agenții patogeni bacterieni care provoacă conjunctivită se numără pseudomonadele, care pot provoca leziuni oculare grave. Pentru a preveni infecția, purtătorii de lentile de contact nu ar trebui

(a) Inflamație cronică a pleoapei

(b) Trichiazis, pleoape întoarse, abraziunea corneei

Figura 21.20 Trahom, (a) Infecția repetată cu Chlamydia trachom provoacă inflamație cronică. Pleoapa a fost trasă înapoi pentru a arăta nodulii inflamatori care sunt în contact cu corneea. Abraziunea cauzată de aceasta dăunează corneei și o face susceptibilă la infecții secundare, (b) În stadiile ulterioare ale trahomului, genele se întorc spre interior (trichiazis), așa cum se arată aici, abrazând și mai mult corneea.

Cum se transmite trahomul?

utilizați soluții saline de casă, care sunt o sursă frecventă de infecție și trebuie să urmați cu scrupulozitate recomandările producătorilor pentru curățarea și dezinfectarea lentilelor. Cele mai eficiente metode de dezinfectare a lentilelor de contact presupun aplicarea căldurii; lentilele care nu pot fi încălzite pot fi dezinfectate cu peroxid de hidrogen, care este apoi neutralizat.

Boli bacteriene ale ochiului

Microorganismele bacteriene cel mai frecvent asociate cu ochiul provin de obicei din piele și tractul respirator superior.

Oftalmia Neonatorum

Ophthalmia neonatorum este o formă gravă de conjunctivită cauzată de Neisseria gonorrhoeae (cauza gonoreei). Se formează cantități mari de puroi; dacă tratamentul este întârziat, va rezulta de obicei ulcerația corneei. Boala se dobândește pe măsură ce sugarul trece prin canalul de naștere, iar infecția prezintă un risc ridicat de orbire. La începutul secolului al XX-lea, legislația impunea ca ochii tuturor nou-născuților să fie tratați cu o soluție de 1% de nitrat de argint, care s-a dovedit a fi un tratament foarte eficient în prevenirea acestei infecții oculare. Între 1906 și 1959, procentul de admitere în școli pentru nevăzători care ar putea fi atribuit oftalmiei neonatorum a scăzut de la 24% la doar 0,3%. Azotatul de argint a fost înlocuit aproape în întregime cu antibiotice din cauza coinfecțiilor frecvente cu gonococi și chlamydia cu transmitere sexuală, iar azotatul de argint nu este eficient împotriva chlamidiei. În părțile lumii în care costul antibioticelor este prohibitiv, o soluție diluată de povidonă-iod sa dovedit eficientă.

Conjunctivită de incluziune

Conjunctivita cu chlamydia, sau conjunctivita cu incluziune, este destul de comună astăzi. Este cauzată de Chlamydia trachomatis, o bacterie care crește doar ca parazit intracelular obligatoriu. La sugari, care o dobândesc în canalul de naștere, afecțiunea tinde să se rezolve spontan în câteva săptămâni sau luni, dar în cazuri rare poate duce la cicatrizarea corneei. Conjunctivita chlamidială pare să se răspândească și în apele neclorinate ale piscinelor; în acest context, se numește conjunctivită de piscină. Tetraciclina aplicată ca unguent oftalmic este un tratament eficient.

Trahomul

O infecție oculară gravă și probabil cea mai mare cauză; de orbire de către o boală infecțioasă, este trahomul — un nume antic derivat din cuvântul Creek pentru aspru. Este cauzată de anumite serotipuri ale Chlamydia trachomatis, dar nu aceleași care provoacă infecții genitale (vezi paginile 757, 758 și 762). În zonele aride ale Africii și Asiei, aproape toți copiii sunt infectați la începutul vieții. La nivel mondial, există probabil 500 de milioane de cazuri active și 7 milioane de victime orbite. I rachoma apare ocazional și în sud-vestul Statelor Unite, în special la nativii americani.

Boala este o conjunctivită transmisă în mare parte prin contact sau prin împărțirea unor obiecte personale precum prosoape. Plies m. transportă și bacteriile. Infecțiile repetate provoacă inflamație (Figura 21.20a), ducând la trichiazis, o întoarcere a genelor (Figura 21.20b). /Xbraziunea corneei, în special a genelor, provoacă în cele din urmă cicatrici ale corneei și orbire. Trichiazisul poate fi corectat chirurgical, o procedură prezentată în papirusurile egiptene antice. Infecțiile secundare cu alți agenți patogeni bacterieni sunt, de asemenea, un factor al bolii. Antibioticele pentru eliminarea chlamidiei, în special azitromicina orală, sunt utile în tratament. Boala poate fi controlată prin practici sanitare și educație pentru sănătate.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

jX care este numele comun al conjunctivitei de incluziune? 21-9

/X De ce antibioticele au înlocuit aproape în întregime utilizarea mai puțin costisitoare a nitratului de argint pentru prevenirea oftalmiei neonatale? 21-10

Alte boli infecțioase ale ochiului

Microorganismele precum virusurile și protozoarele pot provoca, de asemenea, boli oculare. „Bolile discutate aici sunt caracterizate de inflamarea corneei, care se numește keratită. În Statele Unite, keratita este în mare parte de origine bacteriană; în Africa și Asia, infecțiile oculare sunt cauzate în principal de ciuperci, cum ar fi Fusarium și Aspergillus,

Keratită herpetică

Keratita herpetică este cauzată de același virus herpes simplex de tip I care provoacă herpes labial și este latentă în nervii trigemen (vezi Figura 21.13). „Boala este o infecție a corneei, care duce adesea la ulcere profunde, care poate fi cea mai frecventă cauză a orbirii infecțioase în Statele Unite. „Medicamentul tritluridina este adesea un tratament eficient.

Keratita Acanthamoeba

Primul caz de keratită Acanthamoeba a fost raportat în 1973 la un fermier din Texas. De atunci, peste 4000 de cazuri au fost diagnosticate în statele I nite. Această ameba a fost găsită în apă dulce, apă de la robinet, căzi cu hidromasaj și sol. Cele mai recente cazuri au fost asociate cu purtarea lentilelor de contact, deși orice cornee deteriorată de traumă sau infecție este susceptibilă. Factorii care contribuie sunt procedurile de dezinfectare inadecvate, insalubre sau defectuoase (doar căldura va ucide în mod fiabil chisturile), soluțiile saline de casă și purtarea lentilelor de contact peste noapte sau în timpul înotului.

În stadiile sale incipiente, infecția constă doar într-o inflamație ușoară, dar etapele ulterioare sunt adesea însoțite de dureri severe. Dacă a fost început devreme, tratamentul cu picături oftalmice de isetionat de propamidină și neomicină topică a avut succes. Daunele sunt adesea atât de severe încât necesită un transplant de cornee sau chiar îndepărtarea ochiului. Diagnosticul este confirmat de prezența trofozoiților și a chisturilor în răzuirea colorată a corneei.

Caz clinic rezolvat

P. aeruginosa este capabil să reziste la niveluri relativ ridicate de clor, așa că eradicarea acestuia din piscine este dificilă. Capacitatea sa de a produce un biofilm poate fi un factor în rezistența sa. Deoarece gonflabilul nu se usucă niciodată complet, probabil că bacteriile cresc în interior în timp ce este depozitat. Bacteriile se scurg din cusături și intră în corp prin abraziuni minore, obținute posibil prin contactul cu gonflabilul. Tiparele de erupții sunt în concordanță cu manipularea dispozitivului gonflabil. Singura pacientă care a avut o erupție pe picioare, dar nu a folosit dispozitivul gonflabil, cel mai probabil și-a dobândit erupția de pe plăci.

Focarele de dermatită Pseudomonas apar de obicei ca urmare a nivelurilor scăzute de dezinfectant de apă din piscine și căzi cu hidromasaj. În acest caz, capacitatea lui Pseudomonas de a crește pe molecule organice din interiorul gonflabilului a contribuit la focar. Sunt în curs de elaborare linii directoare pentru dezinfectarea echipamentului piscinei fără a deteriora echipamentul.

611

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/*** Dintre cele două boli oculare, keratita herpetică și keratita Acanthamoeba, care este cel mai probabil să fie cauzată de un organism care se reproduce activ în soluții saline pentru lentile de contact? 21-11

Contur

4asteringM<CROBI0LOGY

odihnește-ți înțelegerea cu chestionare, revizuire a microbilor și un post-test de capitol la www.masteringmicrobiology.com.

Introducere (pag. 589)

Pielea este un căprior fizic împotriva microorganismelor.

Zonele umede ale pielii susțin populații mai mari de bacterii decât zonele uscate.

Pielea umană produce antibiotice numite defensine.

Structura și funcția pielii (pp. 590-591)

„Porțiunea exterioară a pielii (epiderma) conține cheratina, un strat impermeabil.

„Porțiunea interioară a pielii, dermul, conține foliculi de păr, canale sudoripare și glande sebacee care asigură căi de trecere pentru microorganisme.

Sebumul și transpirația sunt secreții ale pielii care pot inhiba creșterea microorganismelor.

Sebumul și transpirația furnizează nutrienți pentru unele microorganisme.

Cavitățile corpului sunt căptușite cu celule epiteliale. Când aceste celule secretă mucus, ele constituie membrana mucoasă.

Microbiota normală a pielii (pag. 591)

Microorganismele care trăiesc pe piele sunt rezistente la uscare și la concentrații mari de sare.

Pe piele predomină cocii gram-pozitivi.

Microbiota normală a pielii nu este îndepărtată complet prin spălare.

Membrii genului Prapionibactthium metabolizează uleiul din glandele uleioase și colonizează foliculii de păr;

Malassezia furfurycast crește pe secreții uleioase și poate fi cauza mătreții.

Boli microbiene ale pielii (pag. 591-609)

Veziculele sunt mici leziuni pline cu lichid; bullae sunt vezicule mai mari decât

1 cm; maculele sunt leziuni tlat, înroșite; papulele sunt leziuni ridicate; iar pustulele sunt leziuni ridicate care conțin puroi.

Boli bacteriene ale pielii (p. 591-600)

Stafilococii sunt bacterii gram-pozitive care cresc adesea în grupuri.

„Majoritatea microbiotei pielii constă din Staphylococcus epiderniidis coagulază negativă.

Aproape toate tulpinile patogene de S. aureus produc coagulază.

S. aureus patogen poate produce enterotoxine, leucocidine și toxină exfoliativă.

Infecțiile localizate (coșuri, coșuri și carbunculi) rezultă din

S. aureus intră în deschideri ale pielii.

Impetigo este o infecție superficială foarte contagioasă a pielii cauzată de S. aureus.

Toxemia apare atunci când toxinele intră în sânge; toxemiile stafilococice includ sindromul pielii opărite și sindromul șocului toxic.

Streptococii sunt coci gram-pozitivi care cresc adesea în lanțuri.

Streptococii sunt clasificați în funcție de enzimele lor hemolitice și antigenele peretelui celular.

Streptococii beta-hemolitici din grupa A (inclusiv Streptococcus pvogenes) sunt cei mai importanți agenți patogeni pentru oameni.

Streptococii beta-hemolitici din grupa A produc o serie de factori de virulență: proteina M, dezoxiribonuclează, streptokinaze și hialuronidază.

Erizipelul este cauzat de S. pyogenes.

Streptococii beta-hemolitici invazivi de grup A provoacă distrugere severă rapidă a țesuturilor.

Pseudomonadele sunt baghete gram-negative. Sunt aerobi care se găsesc în principal în sol și apă, care sunt rezistenți la mulți dezinfectanți și antibiotice.

Pseudomonas aeruginosa produce o endotoxină și mai multe exotoxine.

Bolile cauzate de P. aeruginosa includ otita externa, infectii respiratorii, infectii cu arsuri si dermatita.

Infecțiile au un puroi albastru-verde caracteristic cauzat de pigmentul piocianin.

Chinolonele sunt utile în tratarea infecțiilor cu P. aeruginosa.

Mycobacterium ulcerans provoacă ulcerații profunde ale țesuturilor.

Propionibacterium acnes poate metaboliza sebumul prins în foliculii de păr.

Produșii finali metabolici (acizi grași) provoacă acnee inflamatorie.

Tretinoina, peroxidul de benzoil, eritromicina și terapia cu lumină sunt folosite pentru a trata acneea.

Boli virale ale pielii (pag. 600-605)

Papilomavirusurile provoacă proliferarea celulelor pielii și produc o creștere benignă numită neg sau papilom.

Negii se răspândesc prin contact direct.

Negii pot regresa spontan sau pot fi îndepărtați chimic sau fizic.

Virusul variolic provoacă două tipuri de infecții ale pielii: variola majoră și variola minoră.

Variola este transmisă pe cale respiratorie, iar virusul este mutat pe piele prin fluxul sanguin.

„Singura gazdă pentru variola sunt oamenii.

Variola a fost eradicată ca urmare a unui efort de vaccinare de către Organizația Mondială a Sănătății.

Virusul varicelo-zosterian se transmite pe cale respiratorie și este localizat în celulele pielii, provocând o erupție veziculoasă.

Complicațiile varicelei includ encefalita și sindromul Reye.

După varicela, virusul poate rămâne latent în celulele nervoase și ulterior se poate activa sub formă de zona zoster.

Zona zoster se caracterizează printr-o erupție veziculoasă de-a lungul nervilor senzitivi cutanați afectați.

„Virusul poate fi tratat cu aciclovir. Este disponibil un vaccin viu atenuat.

Infecția cu herpes simplex a celulelor mucoasei duce la herpes labial și ocazional encefalită.

Virusul rămâne latent în celulele nervoase, iar herpesul labial poate reapare atunci când virusul este activat.

HSV-1 se transmite în principal pe cale orală și respiratorie.

Encefalita herpetică apare atunci când virusurile herpes simplex infectează creierul.

Aciclovirul sa dovedit a fi de succes în tratarea encefalitei herpetice.

Rujeola este cauzată de virusul rujeolei și se transmite pe cale respiratorie.

Vaccinarea asigură o imunitate eficientă pe termen lung.

După ce virusul a incubat în tractul respirator superior, pe piele apar leziuni maculare, iar pe mucoasa bucală apar pete Koplik.

Complicațiile rujeolei includ infecții ale urechii medii, pneumonie, encefalită și infecții bacteriene secundare.

Virusul rubeolei se transmite pe cale respiratorie.

O persoană infectată poate prezenta o erupție cutanată roșie și febră ușoară sau poate fi asimptomatică.

Sindromul rubeolic congenital poate afecta un fat atunci cand o femeie contracta rubeola in primul trimestru de sarcina.

Daunele cauzate de sindromul rubeolei congenitale includ nașterea mortii, surditatea, cataracta oculară, defecte cardiace și retard mental.

Vaccinarea cu virusul rubeolic viu asigură o imunitate de durată necunoscută.

Parvovirusul uman B19 provoacă a cincea boală, iar HHV-6 provoacă rozeola.

Boli fungice ale pielii și unghiilor (pag. 605 - 607)

Ciupercile care colonizează stratul exterior al epidermei provoacă dermatomicoze.

Microsporutn, Trichophyton și Epidermophyton provoacă dermatomicoze numite pecingine sau tinea.

Aceste ciuperci cresc pe epiderma care conține cheratina, cum ar fi părul, pielea și unghiile.

Pecinginele și piciorul de atlet sunt de obicei tratate cu substanțe chimice antifungice topice.

Diagnosticul se bazează pe examinarea microscopică a răzuirii pielii sau a culturii fungice.

Sporotricoza rezultă dintr-o ciupercă din sol care pătrunde în piele printr-o rană.

Ciupercile cresc și produc noduli subcutanați de-a lungul vaselor limfatice.

Candida albicans provoacă infecții ale membranelor mucoase și este o cauză frecventă de afte (în mucoasa bucală) și vaginită.

C. albie ans este un agent patogen oportunist care poate prolifera atunci când microbiota bacteriană normală este suprimată.

1 substanțe chimice antifungice bpicale pot fi utilizate pentru a trata candidoza.

Infestarea parazitară a pielii (p. 607-609)

Scabia este cauzată de un acarian care scoate și depune ouă în piele.

Pediculoza este o intestare de Pediculus humanus.

Boli microbiene ale ochiului (pag. 609-611)

„Membrana mucoasă care căptușește pleoapa și acoperă globul ocular este conjunctiva.

Inflamația membranelor oculare:

Conjunctivită (p. 609-610)

Conjunctivita este cauzată de mai multe bacterii și poate fi transmisă prin lentile de contact dezinfectate necorespunzător.

Boli bacteriene ale ochiului (pag. 610)

Microbiota bacteriană a ochiului provine de obicei din piele și tractul respirator superior.

Ophthalmia neonatorum este cauzată de transmiterea Neisseria gonorrhoeas de la o mamă infectată la un copil în timpul trecerii sale prin canalul de naștere.

Toți nou-născuții sunt tratați cu un antibiotic pentru a preveni infecția cu Neisseria și Chlamydia.

Conjunctivita de incluziune este o infecție a conjunctivei cauzată de Chlamydia trachomatis. Se transmite la sugari in timpul nasterii si se transmite in apa de inot neclorinata.

În trahom. care este cauzată de C. trachomatis, se formează țesut cicatricial pe cornee.

I rahoma se transmite prin mâini, fomite și poate muște.

Alte boli infecțioase ale ochiului (p. 61 li

Ciupercile Fusarium și Aspergillus pot infecta ochiul.

Keratita herpetică provoacă ulcere corneene. „Etiologia este HSV 1 care invadează sistemul nervos central și poate recidiva.

Protozoarele Acanthamoeba, transmise prin apă, pot provoca o formă gravă de keratită.

Alegere Multiplă

Utilizați următoarele informații pentru a răspunde la întrebările 1 și 2. O fetiță de 6 ani a fost dusă la medic pentru evaluarea unei umflături care crește încet pe ceafă. Bucuța a fost o leziune înălțată, descuamată, de 4 cm în diametru. O cultură fungică de material din leziune a fost pozitivă pentru o ciupercă cu numeroase conidii.

„Boala fetei era

rubeolă.

candidoza.

dermatomicoza.

o herpes rece.

nici una dintre cele de mai sus

Pe lângă scalp, această boală poate apărea pe toate următoarele, cu excepția

picioarele.

unghiile.

vintre.

(1. tesut subcutanat.

e. „Boala poate apărea în toate aceste zone.

Utilizați următoarele informații pentru a răspunde la întrebările 3 și 4. Un băiat de 12 ani a avut febră, erupții cutanate, dureri de cap, dureri în gât și tuse. Am avut și o erupție maculară pe trunchi, față și brațe. O cultură a gâtului a fost negativă pentru Streptococcus pyogenes.

— Cel mai probabil băiatul a avut

durere în gât streptococică.

pojar.

rubeolă.

variolă.

nici una dintre cele de mai sus

Toate următoarele sunt complicații ale acestei boli, cu excepția

infecții ale urechii medii.

pneumonie.

defecte congenitale.

encefalită.

nici una dintre cele de mai sus

Un pacient are conjunctivită. Dacă ați izolat Pseudomonas din rimelul pacientului, cel mai probabil ați concluziona toate următoarele, cu excepția faptului că

rimelul a fost sursa infecției.

Pseudomonas cauzează infecția.

Pseudomonas a crescut în rimel.

rimelul a fost contaminat de producător.

Toate cele de mai sus sunt concluzii valide.

Examinați microscopic răzuiturile dintr-un caz de keratită cu Acanthamoeba. Te aștepți să vezi

nimic.

virusuri.

coci gram pozitivi.

celule eucariote.

coci gram negativi.

Utilizați următoarele opțiuni pentru a răspunde la întrebările de la 7 la 9.

Pseudomonas

S. aureus

scabie

Sporothrix

virus

Nu se vede nimic la examinarea microscopică a unei răzuiri de la erupția cutanată a pacientului.

Examinarea microscopică a ulcerului pacientului evidențiază celule ovoide de 10 pm.

Examinarea microscopică a răzuirii de la erupția cutanată a pacientului arată tije gram negative.

Care dintre următoarele perechi este nepotrivită7

cauza principală a orbirii - Chlamydia

varicela — zona zoster

HSV-1 - encefalită

Ulcerul Buruli - acid gastric

nici una dintre cele de mai sus

Gândire critică

Testul de laborator utilizat pentru a determina identitatea Staphylococcus aureus este creșterea acestuia pe agar cu manitol. Mediul conține 7,5% clorură de sodiu (NaCl). De ce este considerat un mediu selectiv pentru 5. aureus7.

Este necesar să se trateze un pacient pentru veruci? Explicați pe scurt.

Analizele a nouă cazuri de conjunctivită au furnizat datele din tabelul de mai jos. Cum s-au transmis aceste infecții? Cum ar putea fi prevenite?

Ce factori au făcut posibilă eradicarea variolei? Ce alte boli îndeplinesc aceste criterii?

Aplicații clinice

Un pacient spitalizat care se recuperează după o intervenție chirurgicală dezvoltă o infecție care are puroi albastru-verde și un miros de struguri. Care este etiologia probabilă? Cum ar fi putut dobândi pacientul această infecție?

O fetiță cu diabet de 12 ani care folosea perfuzie subcutanată continuă de insulină pentru a-și gestiona diabetul a făcut febră (39,4°C), tensiune arterială scăzută, dureri abdominale și eritrodermie. Trebuia să schimbe locul de inserare a acului la fiecare 3 zile după curățarea

pielii cu o soluție de iod. Frecvent, ea nu a schimbat locul de inserție mai des decât la fiecare 10 zile. Hemocultura a fost negativă, iar abcesele la locurile de inserție nu au fost cultivate. Care este cauza probabilă a simptomelor ei?

Un adolescent cu gripă confirmată a fost internat în spital când a dezvoltat detresă respiratorie. Avea febră, erupție cutanată și tensiune arterială scăzută. S. aureus a fost izolat din secrețiile sale respiratorii. Discutați relația dintre

simptomele sale și agentul etiologic.

Boli microbiene ale sistemului nervos

S

unele dintre cele mai devastatoare boli infecțioase sunt cele care afectează sistemul nervos, în special creierul și măduva spinării. Deteriorarea acestor zone poate duce la surditate, orbire, dificultăți de învățare, paralizie și moarte. Datorită importanței cruciale a sistemului nervos, acesta este puternic protejat de accidente și infecții cu oase și alte structuri. Chiar și agenții patogeni care circulă în sânge, de obicei, nu pot pătrunde în creier și măduva spinării din cauza barierei hemato-encefalice (vezi Figura 22.2). Ocazional, unele traume vor perturba aceste apărări cu consecințe grave. Lichidul (lichidul cefalorahidian) al sistemului nervos central este deosebit de vulnerabil deoarece îi lipsesc multe dintre apărările găsite în sânge. Agenții patogeni capabili să provoace boli ale sistemului nervos au adesea caracteristici de virulență de natură specială care le permit să pătrundă în aceste apărări. De exemplu, agentul patogen se poate replica într-un nerv periferic și se poate muta treptat în creier și măduva spinării. Protozoarul Naegleria fowleri (galben în fotografie) intră în creier de la nervul olfactiv din nas. Un vas de sânge este văzut curgând din dreapta jos în centru stânga cu globule roșii (roșii) și globule albe (albastru pal). Meningoencefalita Naegleria este descrisă în Cazul Clinic din acest capitol.

Structura și funcția sistemului nervos

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

22-1 Definiți sistemul nervos central și bariera hematoencefalică.

22-2 Diferențierea meningită de encefalită.

„Sistemul nervos uman este organizat în două diviziuni: sistemul nervos central și sistemul nervos periferic (Figura 22.l). „Sistemul nervos central (SNC) este format din creier și măduva spinării. Ca centru de control al întregului corp, SNC preia informații senzoriale din mediu, interpretează informațiile și trimite impulsuri care coordonează activitățile corpului. „Sistemul nervos periferic (SNP) este format din toți nervii care se ramifică din creier și

măduva spinării. „Acești nervi periferici sunt liniile de comunicare dintre sistemul nervos central, diferitele părți ale corpului și mediul extern.

Atât creierul, cât și măduva spinării sunt acoperite și protejate de trei membrane continue numite meninge^ (Figura 22.2). Acestea sunt dura mater cea mai exterioară, arahnoida medie și piemater cea mai interioară. Între pia mater și membranele arahnoidiene se află un spațiu numit spațiu subarahnoidian, în care un adult are în circulație 100 până la 160 ml de lichid cefalorahidian (LCR). Deoarece LCR are niveluri scăzute de complement sau anticorpi circulanți și puține celule fagocitare, bacteriile se pot multiplica în el cu puține verificări.

La sfârșitul secolului al XIX-lea, experimentele în care s-au injectat coloranți în corp au dus la colorarea tuturor organelor corpului - cu excepția importantă a creierului. În schimb, atunci când LCR a fost injectat cu coloranți, doar creierul a fost pătat. Aceste rezultate remarcabile au fost primele dovezi ale unei caracteristici importante a anatomiei: bariera hemato-encefalică. Anumite capilare permit unor substanțe să treacă din sânge în creier, dar restricționează altele. Aceste capilare sunt mai puține

Caz clinic: Ține-ți capul deasupra apei

În timp ce părinții ei privesc, EMT o încarcă pe Patricia Scott, în vârstă de 9 ani, în spatele ambulanței. Mama Patriciei îi spune unuia dintre medicii de urgență că, cu 3 zile mai devreme, Patricia s-a plâns de o durere de cap puternică. În următoarele 3 zile a avut greață și vărsături. Când Patricia, în mod normal, energică, a devenit din ce în ce mai letargică și apoi nu a răspuns, tatăl Patriciei a sunat la 911.

Ce ar putea cauza boala Patriciei? Citiți mai departe pentru a afla.

Figura 22.1 Sistemul nervos uman. Această vedere arată sistemul nervos central și periferic.

Este meningita o infecție a SNC sau a SNP?

permeabile decât altele în interiorul corpului și, prin urmare, sunt selectiv în trecerea materialelor.

Medicamentele nu pot traversa bariera hemato-encefalică decât dacă sunt solubile în lipide. (Glucoza și mulți aminoacizi nu sunt solubili în lipide, dar pot traversa bariera, deoarece există un sistem special de transport pentru ele.) „Cloramfenicolul antibiotic liposolubil intră ușor în creier. Penicilina este doar puțin solubilă în lipide; bi - , dacă este luat în doze foarte mari, suficient poate trece bariera pentru .* eficient. Inflamațiile creierului tind să modifice bariera hemato-encefalică astfel încât să permită trecerea antibioticelor pe care nu le-ar putea trece dacă nu ar exista infecție. Probabil că cele mai frecvente căi de invazie a

SNC sunt fluxul sanguin și sistemul limfatic (vezi capitolul 23), când inflamația modifică permeabilitatea barierei hemato-encefalice.

O inflamație a meningelor se numește meningită. O inflamație a creierului în sine se numește encefalită. Dacă atât creierul, cât și meningele sunt afectate, inflamația se numește meningoencefalită.

Creierul

E —Osul craniului

Os craniului

Vas de sânge

Dura mater

Pia mater

Creierul

Matera arahnoidiană

Spațiul subarahnoidian (conține

Cerebel

Măduva spinării

^Spațiul subarahnoidian al măduvei spinării

Pia mater

I Dura mater
^—Arahnoid
mater

Meningele craniene

Meningele spinale

Spațiul subarahnoidian (conține lichid cefalorahidian)

Canal central

figura 22.2 Meningele și lichidul cefalorahidian. Meningele, fie că sunt craniene sau spinale, >nsistă din trei straturi: dura mater, arahnoidă și pia mater. Între arahnoid și adică pia mater se află spațiul subarahnoidian, în care circulă lichidul cefalorahidian. Observați că SF este vulnerabil la contaminarea cu microbi care au ajuns în sânge, care sunt capabili să pătrundă, adică bariera hemato-encefalică de la pereții vaselor de sânge.

Dacă un pacient are meningită, ce bariere ar trebui să fie depășite pentru a duce la encefalită?

■VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

1 De ce antibioticul cloramfenicol poate traversa cu ușurință bariera hemato-encefalică, în timp ce majoritatea altor antibiotice nu pot? 22-1 Encefalita este o inflamație a ce organ sau structură de organ? 22 2

Boli bacteriene

a Sistemului Nervos

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

22-3 Discutați epidemiologia meningitei cauzate de Haemophilus influenzae, Neisseria menigitidis, Streptococcus pneumoniae și Listeria monocytogenes.

22 4 Explicați cum este diagnosticată și tratată meningita bacteriană.

22-5 Discutați despre epidemiologia tetanosului, inclusiv modul de transmitere, etiologia, simptomele bolii și măsurile preventive.

22-6 Indicați agentul cauzal, simptomele, alimentele suspecte și tratamentul pentru botulism.

22-7 Discutați despre epidemiologia leprei, inclusiv modul de transmitere, etiologia, simptomele bolii și măsurile preventive.

Infecțiile microbiene ale sistemului nervos central sunt rare, dar au adesea consecințe grave. În vremurile pre-antibiotice, erau aproape întotdeauna fatale.

Meningita bacteriana

Simptomele inițiale ale meningitei nu sunt deosebit de alarmante: o triadă de febră, dureri de cap și o înțepenire a gâtului. Urmează adesea greața și vărsăturile. În cele din urmă, meningita poate evolua spre convulsii și comă. Rata mortalității variază în funcție de agentul patogen, dar este în general mare pentru o boală infecțioasă astăzi. Mulți oameni care supraviețuiesc unui atac suferă un anumit grad de leziuni neurologice.

Meningita poate fi cauzată de diferite tipuri de agenți patogeni, inclusiv viruși, bacterii, ciuperci și protozoare. Meningita virala

Figura 22.3 Meningita Neisseria. Această micrografie electronică de scanare arată Neisseria meningitidis în grupuri atașate la celulele de pe membrana mucoasă din faringe.

| Care ar fi efectul dacă cilii sunt inactivați de această infecție?

(a nu se confunda cu encefalita virală, pagina 630), este probabil mult mai frecventă decât meningita bacteriană, dar tinde să fie o boală ușoară. Cele mai multe cazuri apar în lunile de vară și toamnă și sunt de obicei cauzate de un grup variat de virusuri denumite enterovirusuri (vezi Tabelul 13.2, pagina 377). Enterovirusurile cresc bine în gât și tractul intestinal; ei sunt responsabili pentru o varietate de boli în mare parte minore. Meningita virală poate fi, de asemenea, o complicație ocazională a infecțiilor virale, cum ar fi oreionul, varicela și gripa.

Din punct de vedere istoric, doar trei specii bacteriene au cauzat majoritatea cazurilor de meningită, precum și mortalitatea asociată acesteia. Meningita cauzată de Haemophilus influenzae tip B, odată responsabilă pentru majoritatea cazurilor, a fost aproape eliminată în Statele Unite de la introducerea unui vaccin eficient. La pacienții adulți, adică peste 16 ani, aproximativ 80% din cazuri sunt acum cauzate de Neisseria meningitidis și Streptococcus pneumoniae. Un vaccin conjugat împotriva S. pneumoniae intră în utilizare pe scară largă și este de așteptat să scadă incidența acestuia ca cauză a meningitei, în special în rândul copiilor. Acest vaccin poate produce, de asemenea, o imunitate de turmă care va aduce beneficii populației adulte. Toți acești trei agenți patogeni posedă o capsulă care îi protejează de fagocitoză, pe măsură ce se replic rapid în fluxul sanguin, din care ar putea intra în lichidul cefalorahidian. Moartea din meningita bacteriană apare adesea foarte rapid, probabil din cauza șocului și inflamației cauzate de eliberarea de endotoxine ale agenților patogeni gram negativi sau eliberarea de fragmente de perete celular (peptidoglicani și acizi teicoici) sau de bacterii grampozitive.

Aproape 50 de alte specii de bacterii au fost raportate a fi agenți patogeni oportuniști care provoacă ocazional meningită. Deosebit de importante sunt Listeria monocytogenes, streptococii de grup B, stafilococii și anumite bacterii gram-negative.

Meningita Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae este o bacterie aerobă, gram-negativă, care este un membru comun al microbiotei normale a gâtului. Ocazional, însă, intră în sânge și provoacă mai multe boli invazive. Pe lângă faptul că provoacă meningită, este frecvent și o cauză de pneumonie (pagina 693), otită medie (pagina 685) și epiglotita. Capsula de carbohidrați a bacteriei este importantă pentru patogenitatea sa, în special acele bacterii cu antigene capsulare de tip b. (Tulpinile cărora le lipsește o capsulă sunt numite netipabile.') Din punct de vedere medical, bacteria este adesea denumită prin acronimul Hib.

„Numele Haemophilus influenzae a fost dat pentru că s-a considerat în mod eronat că microorganismul este agentul cauzal al pandemiilor de gripă din 1889 și al Primului Război Mondial. H. influenzae a fost probabil doar un invadator secundar în timpul acestor pandemii cauzate de virus. Haemophilus se referă la neec pe care microorganismul îl are pentru factorii din sânge pentru creștere (hemo = sânge; philus = iubitor).

Meningita cauzată de Hib apare mai ales la copiii sub 4 ani, în special la aproximativ 6 luni, când protecția cu anticorpi oferită de mamă slăbește. Incidența este în scădere datorită vaccinului Hib, care a fost introdus în 1981. Meningita H. influenzae a reprezentat majoritatea cazurilor de meningită bacteriană raportate (45%), cu o rată a mortalității (aproximativ 6%).

Meningita Neisseria (Meningita meningococică) Meningita meningococică este cauzată de Neisseria meningitii (meningococul). Acesta este un bar aerob, gram negativ, cu o capsulă de polizaharidă care este importantă pentru gardul său vii. La fel ca Hib și pneumococul, este prezent frecvent în nasul și gâtul purtătorilor fără a provoca simptome ale bolii (Figura 22.3). Acești purtători, până la 40% din populație, sunt un rezervor de infecție. Transmiterea se face prin picături aeroso-s sau contact direct cu secrețiile. Simptomele meningitei meningococice sunt cauzate în principal de o endotoxină care este produsă foarte rapid și este capabilă să provoace moartea în doar câteva ore. Cea mai distinctivă caracteristică este o erupție care nu se estompează atunci când este apăsată. Un caz de meningită meningococică începe de obicei cu o infecție a gâtului, care duce la bacteriemie și, în cele din urmă, la meningită. Apare de obicei la copiii sub 2 ani. Un număr semnificativ dintre acești copii au leziuni reziduale, cum ar fi surditatea.

Moartea poate apărea la câteva ore după debutul febrei; cu toate acestea, terapia cu antibiotice a contribuit la reducerea ratei mortalității la aproximativ 9-12%. Fără chimioterapie, rata mortalității se apropie de 80%.

Meningococul apare în șase serotipuri capsulare asociate cu boala invazivă (A, B, C, W-135, X și Y). „În cazul în care distribuția și frecvența acestor serotipuri variază în mod continuu, focarele locale sunt facilitate de ușurința modernă de deplasare, care expune adesea populațiile la serotipuri care altfel sunt mai puțin frecvente în zonă. Meningita meningococică este o problemă globală; Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că anual, în întreaga lume au loc aproximativ 1,2 milioane de cazuri și 135.000 de decese – cea mai mare povară revenind țărilor neindustrializate.

În ultimii ani, serotipurile B și C au predominat în Statele Unite și alte țări industrializate. „Incidența în țările industrializate este sporadică și variază în funcție de vârstă, aparând cel mai adesea la sugarii care nu au dezvoltat încă anticorpi de protecție. În regiunile aride din Africa și Asia, aerul uscat face ca membranele mucoase nazale să devină mai puțin rezistente la invazia bacteriană. Acesta contribuie la epidemii larg răspândite, mai ales de erotip A și C. În special, Africa sub-sahariană se confruntă în mod regulat cu focare devastatoare de serotip A.

În Statele Unite ale Americii, apar focare sporadice de meningococ în rândul studenților, probabil ca urmare a aglomerării populațiilor susceptibile în cămine. Înainte ca vaccinarea să fie introdusă în 1982, aceste focare reprezentau o problemă majoră pentru armata americană în cazărmi de recruți. „Vaccinurile disponibile, conjugate cu toxoid difteric, sunt direcționate către capsulele de polizaharide ale celor patru serotipuri cel mai frecvent

întâlnite, A, o Y și W-135. Aceste vaccinuri sunt destinate persoanelor cu vârsta cuprinsă între 2 și 55 de ani; la sugari, din păcate, produc un răspuns imun slab. „Vaccinurile nu produc un răspuns bun al celulelor B de memorie și trebuie repetate la 3 până la 5 ani. Vaccinarea este adesea recomandată studenților care intră în Rollege și este cerută de unele instituții.

Eficacitatea vaccinurilor polizaharide, în special pentru sugari și copii mici, poate fi mult îmbunătățită prin conjugarea cu purtători de proteine. „Acesta stă la baza mai multor vaccinuri experimentale supuse testării în întreaga lume. Astfel de vaccinuri oferă, de asemenea, protecție mai lungă și reduc adesea transportul bacterian, în Regatul Unit, un astfel de vaccin a fost introdus pentru serotipul C pentru imunizarea de rutină a sugarilor și ca campanie de recuperare a copiilor și adolescenților.

Boala cauzată de serotipul B rămâne o problemă. Capsula sa este identică din punct de vedere structural cu anumite țesuturi fetale, iar toleranța imună bazată pe aceasta face ca capsula să fie slab imunogenă. În prezent, nu este disponibil niciun vaccin - și există posibilitatea ca un astfel de vaccin să producă anticorpi împotriva țesutului gazdă.

Meningita cu Streptococcus pneumoniae (meningita pneumococica)

Streptococcus pneumoniae, ca H. influenzae, este un locuitor comun al regiunii nazofaringiene. Aproximativ 70% din populația generală sunt purtători sănătoși. „Pneumococul, numit așa pentru că este cel mai bine cunoscut ca o cauză a pneumoniei (Capitolul 24), este un diplococ gram-pozitiv, încapsulat. Este cauza principală a meningitei bacteriene, acum că se utilizează un vaccin eficient Hib. Pe lângă aproximativ 3000 de cazuri de meningită, în fiecare an S. pneumoniae provoacă 500.000 de cazuri de pneumonie și milioane de cazuri de otită medie dureroasă (dureri de urechi). Majoritatea cazurilor de meningită pneumococică apar la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 4 ani. Pentru o boală bacteriană, rata mortalității este foarte mare: aproximativ 30% la copii și 80% la vârstnici.

A fost introdus un vaccin conjugat, modelat după vaccinul Hib. Este recomandat copiilor sub vârsta de 2 ani (vezi fabula 18.3, pagina 507). Un efect secundar util al acestui vaccin este că are ca rezultat o scădere cu aproximativ 6-7% a cazurilor de otită medie. Numărul mare de serotipuri ale pneumococului va face dificilă dezvoltarea vaccinurilor împotriva tuturor acestora.

O problemă serioasă a meningitei și a altor boli cauzate de pneumococ este apariția tot mai mare a tulpinilor rezistente la antibiotice.

Diagnosticul și tratamentul celor mai frecvente tipuri de meningită bacteriană

Un diagnostic de meningită bacteriană necesită o probă de lichid cefalorahidian obținut printr-o puncție spinală sau puncție lombară (Figura 22.4). O simplă colorație Gram este adesea utilă; va determina frecvent identitatea agentului patogen cu o fiabilitate considerabilă. Culturile sunt, de asemenea, făcute din fluid. În acest scop, este necesară o manipulare promptă și atentă, deoarece mulți dintre agenții patogeni probabili sunt foarte

sensibili și nu vor supraviețui mult timp de depozitare sau chiar schimbărilor de temperatură. „Cel mai frecvent utilizat tip de teste serologice efectuate pe LCR sunt testele de aglutinare cu latex. Rezultatele sunt disponibile în aproximativ 20 de minute. Cu toate acestea, un rezultat negativ nu elimină posibilitatea unor agenți patogeni bacterieni mai puțin obișnuiți sau cauze nonbacteriene.

Meningita bacteriană pune viața în pericol și se dezvoltă rapid. Prin urmare, tratamentul prompt al oricărui tip de meningită bacteriană este esențial, iar chimioterapia cazurilor suspecte este de obicei inițiată înainte ca identificarea agentului patogen să fie completă. Cefalosporinele cu spectru larg de a treia generație sunt de obicei prima alegere a antibioticelor; unii experți recomandă includerea vancomicinei. De îndată ce identificarea este confirmată, sau poate când sensibilitatea la antibiotice a fost determinată din culturi, tratamentul cu antibiotice poate fi schimbat. Antibioticele sunt, de asemenea, valoroase în protejarea contactelor cu pacienții împotriva răspândirii unui focar.

Listerioza

Listeria monocytogenes este o tijă gram-pozitivă despre care se știe că provoacă nașterea mortii și boli neurologice la animale cu mult înainte de a fi recunoscută ca cauzează boli umane. Excretat în fecalele animalelor, este larg distribuit în sol și apă. „Numele este derivat din proliferarea monocitelor (un tip de leucocite) găsite în

coloana vertebrală

Figura 22.4 Puncție spinală (puncție lombară). Afecțiunile care afectează sistemul nervos central, cum ar fi meningita, necesită adesea o puncție spinală pentru diagnostic. Un ac este introdus între două vertebre din coloana inferioară. O probă de lichid cefalorahidian, care este conținută în spațiul subarahnoidian (vezi Figura 22.2), este extrasă pentru examinare de laborator.

Microscopic, ce ați vedea în LCR de la o persoană sănătoasă? O persoană cu meningită meningococică?

unele animale infectate de acesta. În ultimii ani, boala listerioza s-a schimbat de la o boală de importanță foarte limitată la o preocupare majoră pentru industria alimentară și autoritățile sanitare. De la introducerea vaccinării Hib, listerioza a devenit a patra cea mai frecventă cauză de meningită bacteriană.

„Boala apare sub două forme de bază: la adulții infectați și ca o infecție a fătului și nou-născutului. La oamenii adulți, este de obicei o boală ușoară, adesea fără simptome, dar microbi

Figura 22.5 Răspândirea de la celulă la celulă a Listeria monocytogenes, cauza listeriozei. Observați că bacteria a făcut ca macrofagul din dreapta, în care locuia, să formeze un pseudopod care este acum înghițit de macrofagul din stânga. Pseudopodul va fi în curând ciupit des și microbul transferat la macrofagul din stânga.

uneori invadează SNC, provocând meningită. Acest lucru este cel mai probabil să se întâmple persoanelor al căror sistem imunitar este compromis, cum ar fi persoanele cu cancer, diabet sau SIDA, sau care iau medicamente imunosupresoare. Ocazional, L. monocytogenes invadează fluxul sanguin și provoacă o gamă largă de boli, în special sepsis. Indivizii în curs de recuperare sau aparent sănătoși aruncă adesea agentul patogen în fecale. Un factor important în virulența sa este că atunci când L. monocytogenes este ingerat de celulele fagocitare, acesta nu este distrus; chiar proliferează în interiorul lor, în primul rând în ficat. De asemenea, are capacitatea neobișnuită de a trece direct de la un fagocit la unul adiacent (Figura 22.5).

L. monocytogenes este deosebit de periculoasă atunci când infectează o femeie însărcinată. De obicei, nu suferă decât simptome ușoare, asemănătoare gripei. Totuși, fătul poate fi infectat prin placentă, ducând adesea la un avort sau un nou-născut mort. În unele cazuri boala nu se manifestă decât la câteva săptămâni după naștere, de obicei sub formă de meningită, care poate duce la leziuni cerebrale semnificative sau deces. Rata mortalității infantile asociată cu acest tip de infecție este de aproximativ 60%.

În focarele umane, organismul este în mare parte de origine alimentară. Este frecvent izolat dintr-o mare varietate de alimente; mezelurile și produsele lactate gata de consumat au fost implicate în mai multe focare. L. monocytogenes este unul dintre puținii agenți patogeni capabili să se dezvolte la temperaturile frigiderului, ceea ce poate duce la o creștere a numărului său în timpul perioadei de valabilitate a unui aliment. „Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat recent utilizarea unui spray care conține bacteriofagi capabil să omoare cel puțin 170 de tulpini de L. monocytogenes pentru tratarea cărnii gata de consumat.

dacă îndeplinește aprobarea consumatorilor, poate fi un model pentru spray-uri similare pentru a controla alți agenți patogeni de origine alimentară.

Eforturile de îmbunătățire a metodelor de detectare a L. monocytogenes în alimente sunt în curs de desfășurare. S-au înregistrat progrese considerabile cu mediile de creștere selective și teste biochimice rapide. Cu toate acestea, sondele ADN și testele serologice care utilizează

anticorpi monoclonali sunt de așteptat să fie în cele din urmă cele mai satisfăcătoare (vezi capitolul 10). Diagnosticul la om depinde de izolarea și depistarea agentului patogen, de obicei din sânge sau lichid cefalorahidian. Penicilina () este antibioticul de alegere pentru tratament.

Cauzele microbiene ale meningitei și encefalitei sunt rezumate în Diseases in Focus 22.1.

Caz clinic

Odată ce Patiicia ajunge la departamentul de urgență, medicul curant își notează simptomele neurologice și comandă o puncție lombară pentru o cultură bacteriană și număr de celule. În timpul puncției lombare, medicul observă că lichidul cefalorahidian (LCR), care este în mod normal limpede la o persoană sănătoasă, este sângeros și tulbure. Laboratorul raportează un număr mare de globule albe, dar cultura bacteriană este negativă.

Pe baza acestor constatări, ce diagnostic diferențial poate face medicul curant?

621

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce meningita cauzată de agentul patogen Listeria monocytogenes este asociată frecvent cu ingestia de alimente refrigerate? 22-3 Ce lichid corporal este prelevat pentru a diagnostica meningita bacteriană? 22-4

tetanos

Agentul cauzal al tetanosului, Clostridium tetani, este o baghetă în mod obligatoriu anaerobă, generatoare de endospori, gram-pozitiv. Este deosebit de comună în solul contaminat cu deșeuri fecale animale.

Simptomele tetanosului sunt cauzate de o neurotoxină extrem de puternică, tetanospasmina, care este eliberată la moartea și liza bacteriilor în creștere (vezi capitolul 15). Intră în SNC prin nervii periferici sau prin sânge. „Bacterii în sine nu se răspândesc de la locul infecției și nu există inflamație.

În funcționarea normală a unui mușchi, un impuls nervos inițiază contracția mușchiului. În același timp, un mușchi opus primește un semnal de relaxare pentru a nu se opune contracției. Neurotoxina tetanica blocheaza calea de relaxare, astfel incat ambele seturi opuse de muschi se contracta, rezultand spasmele musculare caracteristice. „Muşchii maxilarului sunt afectaţi precoce

Figura 22.6 Un caz avansat de tetanos. Un desen al unui soldat britanic în timpul războaielor din Napoleonia. Aceste spasme, cunoscute sub numele de opistotonos, pot duce de fapt la o fractură a coloanei vertebrale. (Desen de Charles Bell de la Royal College of Surgeons, Edinburgh.)

Cum se numește toxina care provoacă opistotonos?

în boală, împiedicând deschiderea gurii, o afecțiune cunoscută sub numele de lockjaw. În cazuri extreme, spasmele mușchilor spatelui fac ca capul și călcâiele să se încline înapoi, o afecțiune numită opistotonos (Figura 22.6). Treptat, alți mușchi scheletici devin afectați, inclusiv cei implicați în înghițire. Moartea rezultă din spasme ale mușchilor respiratori.

Deoarece microbul este un anaerob obligatoriu, rana prin care intră în organism trebuie să ofere condiții de creștere anaerobă – de exemplu, răni adânci curățate necorespunzător, cum ar fi cele cauzate de unghiile ruginite (și, prin urmare, probabil contaminate cu murdărie). Consumatorii de droguri injectabile sunt expuși unui risc ridicat: igienizarea în timpul injectării nu este o prioritate, iar drogurile sunt adesea contaminate. Cu toate acestea, multe cazuri de tetanos apar din leziuni banale, cum ar fi așezarea pe o bară, care sunt considerate prea minore pentru a fi aduse în atenția unui medic.

Vaccinurile eficiente împotriva tetanosului sunt disponibile încă din anii 1940. Dar vaccinarea nu a fost întotdeauna la fel de comună ca astăzi, unde face parte din vaccinul standard pentru copilărie DTaP (difterie, tetanos și pertussis acelular). În prezent, aproximativ 96% dintre copiii de 6 ani din Statele Unite au o imunitate bună, dar doar aproximativ 30% dintre persoanele de 70 de ani o au. Vaccinul antitetanic este un toxoid, o toxină inactivată care stimulează formarea de anticorpi care neutralizează toxina produsă de bacterii. Este necesar un rapel la fiecare 10 ani pentru a menține o imunitate bună, dar multe persoane nu fac aceste vaccinări. Studiile serologice arată că cel puțin 50% din populația SUA nu are protecție adecvată. În tact, 70% din cazurile de tetanos din SUA apar la persoane de peste 50 de ani. Unele nu au fost niciodată imunizate deloc, iar altele au pierdut nivelurile efective de anticorpi în timp.

Chiar și așa, imunizarea a făcut ca tetanosul în Statele Unite să fie o boală rară - de obicei, mai puțin de 50 de cazuri pe an. În 1903, 406 persoane au murit numai din cauza incendiilor de artificii leziuni de tetanos. (Exploziile de artificii împing particulele de sol adânc în țesutul uman.) La nivel mondial, există aproximativ 1 milion de cazuri anual; cel puțin jumătate apar la nou-născuți. În multe părți ale lumii, cordoanele ombilicale tăiate ale sugarilor sunt îmbrăcate cu materiale precum pământ, argilă și chiar bălegar de vacă. Estimările sunt că rata mortalității prin tetanos este de aproximativ 50% în zonele în curs de dezvoltare; în Statele Unite, este de aproximativ 25%.

Când o rană este suficient de gravă pentru a necesita atenția unui medic, medicul trebuie să decidă dacă este necesar să se asigure protecție împotriva tetanosului. De obicei, nu este suficient timp pentru a administra toxoid pentru a produce anticorpi și a bloca progresia infecției, chiar dacă este administrat ca rapel unui pacient care a fost imunizat. Cu toate acestea, imunitatea temporară poate fi conferită de imunoglobulina tetanosă (TIG), preparată din serul care conține anticorpi al oamenilor imunizați. (Înainte de Primul Război Mondial, cu mult înainte ca toxoidul tetanos să devină disponibil, au fost utilizate preparate

similare de anticorpi preformați numite antiseruri. Fabricate prin inocularea cailor, antiserurile au fost foarte eficiente în scăderea incidenței tetanosului la persoanele rănite.)

Decizia unui medic pentru tratament depinde în mare măsură de amploarea leziunilor profunde și de istoricul de imunizare al pacientului, care poate să nu fie conștient. Persoanele cu leziuni extinse care au avut anterior trei sau mai multe doze de toxoid în ultimii 10 ani ar fi considerate protejate, nefiind nicio acțiune. Pentru rănile extinse la pacienții cu imunitate necunoscută sau scăzută, TIG ar fi administrat pentru a oferi protecție temporară. În plus, primul dintr-o serie de toxoizi ar fi administrat pentru a oferi o imunitate mai permanentă. Atunci când TIG și toxoidul sunt ambele injectate, trebuie utilizate locuri diferite, pentru a preveni neutralizarea TIG a toxoidul. Adulții primesc un vaccin Td (tetanos și difterie) care, de asemenea, întărește imunitatea la difterie. Pentru a minimiza producția de mai multe toxine, țesutul deteriorat care oferă condiții de creștere pentru agentul patogen ar trebui îndepărtat, o procedură numită debridare (sună ca „de-breed-ment") și ar trebui administrate antibiotice. Cu toate acestea, odată ce toxina s-a atașat la nervi, o astfel de terapie este de puțin folos.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Vaccinul tetanos este îndreptat către bacterie sau toxina produsă de aceasta? 22-5

Botulism

Botulismul, o formă de otrăvire alimentară, este cauzată de Clostridium botulinum, o baghetă grampozitivă anaerobă, care formează endospori, care se găsește în sol și în multe sedimente acvatice. Ingerarea endosporilor de obicei nu dăunează, așa cum va fi explicat în scurt timp. Cu toate acestea, în mediile anaerobe, cum ar fi conservele sigilate, microorganismul produce o exotoxină. Această neurotoxină este foarte specifică pentru capătul sinaptic al nervului, unde blochează eliberarea de acetilcolină, o substanță chimică necesară pentru transmiterea impulsurilor nervoase prin sinapse.

Persoanele care suferă de botulism suferă o paralizie flască progresivă timp de 1 până la 10 zile și pot muri din cauza insuficienței respiratorii și cardiace. Greața, dar fără febră, poate preceda simptomele neurologice. „Simptomele neurologice inițiale variază, dar aproape toți bolnavii au vedere dublă sau încețoșată. Alte simptome includ dificultăți la înghițire și slăbiciune generală. Timpul de incubație variază, dar simptomele apar de obicei într-o zi sau două. Ca și în cazul tetanosului, recuperarea după boală nu conferă imunitate, deoarece toxina nu este de obicei prezentă în cantități suficient de mari pentru a fi efectiv imunogene.

Botulismul a fost descris pentru prima dată ca o boală clinică la începutul anilor 1800, când era cunoscut sub numele de boala cârnaților (botulus este cuvântul latin pentru cârnați). Cârnatul de sânge, tipul implicat de obicei, se făcea umplând stomacul de porc cu sânge și carne măcinată, închizând toate deschiderile, fierbându-l pentru scurt timp și afumându-l la focul de lemne. Cârnatul a fost apoi păstrat la temperatura camerei. Această încercare de conservare a alimentelor a inclus majoritatea cerințelor pentru un focar de botulism. A ucis

bacteriile concurente, dar a permis supraviețuirii endosporilor de C. botulinum mai stabili la căldură și a oferit condiții anaerobe și o perioadă de incubație pentru producția de toxine.

Toxina botulină va fi distrusă prin majoritatea metodelor obișnuite de gătit care aduc alimentele la fierbere. Cârnații provoacă rar botulism astăzi, în mare parte pentru că la el se adaugă nitriți. Nitriții împiedică C. botulinum să crească după germinarea endosporilor.

Toxina botulină nu se formează în alimentele acide (pH sub 4,7). Astfel de alimente precum roșiile pot fi, prin urmare, conservate în siguranță fără utilizarea unei oale sub presiune, „au existat cazuri de botulism din alimente acide care în mod normal nu ar fi susținut creșterea organismelor de botulism; cu toate acestea, majoritatea acestor episoade sunt legate de creșterea mucegaiului, care a metabolizat suficient acid pentru a permite C. botulinum să înceapă să crească.

Caz clinic

Suspiciunile unui tehnician de laborator alert sunt trezite când vede cultura bacteriană negativă a Patriciei. El este sigur că trebuie să existe un motiv pentru ca puroiul să fie prezent în LCR al Patriciei. Tehnicianul pregătește o montură umedă a LCR (vezi figura) pentru a vedea dacă poate detecta o prezență microbiană în LCR Patriciei.

Ce face tehnicianul de laborator

vezi pe suportul umed al fluidului CSF? Cum afectează acest lucru diagnosticul medicului?

622

meningita si encefalita

Diagrama diferențială este procesul de identificare a unei boli dintr-o listă de boli posibile care se potrivesc cu informațiile derivate din examinarea unui pacient. Un diagnostic diferențial este important pentru furnizarea inițială

■ j nrlent ar d pentru .testare aboratorie. De exemplu, un lucrător dintr-un centru de zi din estul North Ikota devine ii. cu febră, erupții cutanate, dureri de cap și dureri abdominale. Pacientul are un declin irical brusc și moare în prima zi de spitalizare. O colorație Gram a duidului cerebrospinal al pacientului este prezentată în figură. Utilizați tabelul de mai jos* pentru a oferi un diagnostic diferențial al infecțiilor care ar putea cauza aceste simptome. Pentru soluție, accesați www.masteringmicrobioiogy.com.

Colorație Gram a lichidului cefalorahidian. BUB 6pn

Tipuri botulinale

Există mai multe tipuri serologice de toxină botulinală produsă de diferite tulpini ale agentului patogen. Acestea diferă considerabil în virulența lor și în alți factori.

Toxina de tip A este probabil cea mai virulentă. Decesele au fost cauzate de toxina de tip A atunci când mâncarea a fost doar gustată, dar nu a fost înghițită. Este posibil chiar să se absoarbă dozele letale prin rupturi de piele în timpul manipulării probelor de laborator. În cazurile netratate, rata mortalității este de 60-70%. Endosporul de tip A este cel mai rezistent la căldură dintre toate tulpinile de C. botulinum. În Statele Unite, se găsește în principal în California, Washington, Colorado, Oregon și New Mexico. Organismul de tip A este de obicei proteolitic (descompunerea proteinelor de către clostridii eliberează amine cu mirosuri neplăcute), dar mirosul de alterare evident nu este întotdeauna evident în alimentele cu conținut scăzut de proteine, cum ar fi porumbul și fasolea (Figura 22.7).

Toxina de tip B este responsabilă pentru majoritatea focarelor europene de botulism și este cel mai frecvent tip în estul Statelor Unite. Rata mortalității în cazurile fără tratament este de aproximativ 25%. Organismele de botulism de tip B apar atât în tulpini proteolitice, cât și neproteolitice.

Toxina de tip E este produsă de organisme de botulism care se găsesc adesea în sedimentele marine sau lacustre. Prin urmare, focarele implică în mod obișnuit fructe de mare și sunt frecvente în special în nord-vestul Pacificului, Alaska și zona Marilor Lacuri. Endosporul botulismului de tip E este mai puțin rezistent la căldură decât cel al altor tulpini și este de obicei distrus prin fierbere. Tipul E este neproteolitic, astfel încât șansa de a detecta deteriorarea prin miros în alimente bogate în proteine, cum ar fi peștele, este minimă. Agentul patogen este, de asemenea, capabil să producă toxină la temperaturile frigiderului și necesită condiții mai puțin strict anaerobe pentru creștere.

Incidența și tratamentul botulismului

Botulismul nu este o boală comună. Doar două cazuri sunt raportate în fiecare an, dar focarele de la adunări sociale sau restaurante implică ocazional 20 până la 30 de cazuri. Aproximativ jumătate din cazuri sunt de tip A, iar tipurile B și E reprezintă aproximativ în mod egal pentru sold. Nativii din Alaska au probabil cea mai mare rată de botulism din lume, mai ales de tip E. „Problema apare din metodele de preparare a alimentelor care reflectă o tradiție culturală de evitare a utilizării combustibililor rare pentru încălzire sau gătit. De exemplu, un aliment implicat în focarele de botulism din Alaska este muktuk. Muktuk se prepară prin tăierea în fâșii a aripilor focilor sau a balenelor și apoi uscandu-le timp de câteva zile. Pentru a le fragezi, sunt depozitate anaerob într-un recipient cu ulei de focă timp de câteva săptămâni până se apropie de putrefacție.

Organismele de botulism nu par să poată concura cu succes cu microbiota intestinală normală, astfel încât producția de toxine de către bacteriile ingerate aproape niciodată nu provoacă botulism la adulți. Cu toate acestea, microbiota intestinală a sugarilor nu este bine stabilită și aceștia pot suferi de botulism infantil. Aproape 100 de cazuri apar în Statele Unite anual, de câteva ori mai mult decât orice altă formă de botulism. Deși sugarii au oportunități ample de a ingera pământ și alte materiale contaminate cu endosporii organismului, multe cazuri raportate au fost asociate cu mierea. Endosporii de C. hotulinum sunt recuperați cu o oarecare frecvență din miere; iar o doză letală poate fi de până la 2000 de bacterii. „Recomandarea este de a nu hrăni cu miere sugarii sub 1 an; nu există nicio problemă cu copiii mai mari sau adulții care au microbiotă intestinală normală. „Antitoxina folosită la adulți este derivată de la cai și are efecte secundare grave, inclusiv boala serului.

Care sunt simptomele botulismului?

(complexe imune formate prin reacția cu antigenii din antitoxină) și potențiale anafilaxie. Pentru botulismul infantil, sigur: s-a propus un tratament pentru neutralizarea toxinelor: imunoglobulină umană intravenoasă (mai degrabă decât preparatul ecvin utilizat la adulți).

Botulismul este diagnosticat prin inocularea șoarecilor cu mostre din serul pacientului, scaun sau specimene de vărsături (Figura 22 Seturi diferite de șoareci sunt imunizați cu toxină de tip A, B sau E. Toți șoarecii sunt apoi inoculați cu toxina de testat; dacă, de exemplu, cei protejați cu antitoxina de tip A sunt singurele toxina de tip A, atunci toxinele de tip A pot fi identificate. prin inoculare la șoarece.

Agentul patogen al botulismului poate crește și în răni într-un mod similar cu cel al clostridiilor care provoacă tetanos sau gangrenă gazoasă (vezi capitolul 23). Astfel de episoade de botulism al plăgii apar ocazional.

„Tratamentul botulismului se bazează în mare măsură pe îngrijirea de susținere. Recuperarea necesită ca terminațiile nervoase să se regenereze; it therefoie procedează încet. Poate fi nevoie de asistență respiratorie extinsă, iar unele tulburări neurologice pot persista luni de zile. Antibioticele sunt aproape deloc de folos, deoarece toxina este preformată. Sunt disponibile antitoxinele care vizează neutralizarea toxinelor A, B și E și sunt de obicei administrate împreună. „Aceasta antitoxină trivalentă nu va afecta toxina deja atașată la terminațiile nervoase și este probabil mai eficientă pe tipul E decât pe tipurile A și B.

Toxina mortală a botulismului (Botox) are utilizări terapeutice pentru o serie de afecțiuni medicale, cum ar fi durerile de cap cronice.

(a) Lepră tuberculoidă (neurală).

Figura 22.9 Leziuni de lepră, (a) Zona depigmentată a pielii înconjurată de o margine de noduli este tipică pentru lepra tuberculoidă (neurală), (b) Dacă sistemul imunitar nu reușește să controleze marea, rezultatul este lepra lepromatoasă (progresivă). Mâna sa grav deformată arată deteriorarea progresivă a țesuturilor la părțile mai reci ale corpului, tipică acestei etape ulterioare.

(b) Lepra lepromatoasă (progresivă).

Ce formă de lepră este mai probabil să apară la persoanele imunodeprimate? De ce?

De asemenea, este util pentru ameliorarea contracțiilor musculare dureroase în condiții precum paralizia cerebrală, boala Parkinson și cleroza multiplă. Injecțiile în zona rănilor faciale împiedică mișcarea mușchilor în timpul vindecării și duc la o cicatrice mai prezentabilă. A fost aprobat pentru a controla vrăjitoarea involuntară a pleoapelor (blefarospasm), ochii încrucișați (strabism) și chiar transpirația consecutivă (hiperhidroză). „Această ultimă utilizare, deși necesită injecții costisitoare de două ori pe an, previne

așezarea la subsuoară și este favorizată de modelele profesionale pentru a ajuta la protejarea îmbrăcămintei scumpe de designer. Cu toate acestea, cea mai mediatizată aplicație a fost pur cosmetică: injecții locale periodice de otox pentru eliminarea ridurilor de pe frunte (ridurile de îngrijorare).

DACĂ-ȚI ÎNȚELEGEREA

Însuși numele botulismului este derivat din faptul că cârnații erau cel mai frecvent aliment care provoacă boala. De ce acum cârnații sunt rareori o cauză a botulismului? 22-6

Lepră

Mycobacterium leprae a fost considerată a fi singura bacterie care crește în sistemul nervos periferic. „Totuși, această distincție este probabil împărtășită și cu bacteria M. lepromatosis, care provoacă lepră, descoperită recent (în 2008). M. leprae a fost izolat și identificat pentru prima dată în jurul anului 1870 de Gerhard A. Hansen din Norvegia; descoperirea sa a fost una dintre primele legături făcute vreodată între o anumită bacterie și o boală. boala Hansen este numele mai formal pentru lepră"; este folosit uneori pentru a evita numele de temut.

„Organismul are o temperatură optimă de creștere de 30°C și manifestă o preferință pentru părțile exterioare, mai reci ale corpului uman. Supraviețuiește ingerării de către macrofage și în cele din urmă invadează celulele tecii de mielină a sistemului nervos periferic, unde prezența sa provoacă leziuni nervoase din cauza unui răspuns imun mediat de celule. Se estimează că M. leprae are un timp de generare foarte lung, aproximativ 12 zile. Al. leprae nu a fost niciodată cultivată pe medii artificiale. Armadilli s-au dovedit a fi o modalitate utilă de a cultiva bacilul leprului; au o temperatură corporală de 30-35°C și sunt adesea infectați în sălbăticie. Câțiva oameni au contractat de fapt lepră în urma contactului cu armadilos din Texas, unde sunt comune. Cu toate acestea, probabil că cea mai eficientă modalitate de cultivare a M. leprae acum este inocularea picioarelor la șoareci nuzi (vezi Figura 19.12, pagina 544). „Abilitatea de a crește bacteriile la un animal este neprețuită pentru evaluarea medicamentelor chimioterapeutice.

Lepra apare în două forme principale (deși sunt recunoscute și formele limită) care aparent reflectă eficacitatea sistemului imunitar mediat de celulele gazdei. „Forma tuberculoidă (neurală) este caracterizată de regiuni ale pielii care și-au pierdut senzația și sunt înconjurate de o margine de noduli (Figura 22.9a). Această formă de boală este aproximativ aceeași cu cea paucibacilară din sistemul OMS de clasificare a leprului. Boala tuberculoidă apare la persoanele cu reacții imunitare eficiente. Recuperarea" apare uneori spontan.

În forma lepromatoasă (progresivă) de lepră (care este aproape la fel cu cea multibacilară în sistemul OMS), celulele pielii sunt infectate și se formează noduli desfigurați pe tot corpul. Pacienții cu acest tip de lepră au avut cel mai puțin eficient răspuns imun mediat celular, iar boala a progresat din stadiul tuberculoid. Membranele mucoase ale nasului tind să fie afectate, iar aspectul cu fața de leu este asociat cu acest tip de lepră. Deformarea mâinii într-o formă cu gheare și necroză considerabilă a țesutului poate apărea, de asemenea (Figura 22.9b). Progresia bolii este imprevizibilă, iar remisiile pot alterna cu o deteriorare rapidă.

Figura 22.11 Pacienți cu poliomielita în plămânii de fier. Mulți pacienți cu poliomielita au putut respira doar cu aceste ajutoare mecanice. Câțiva supraviețuitori ai acestor epidemii de poliomielita încă mai folosesc aceste aparate, cel puțin o parte din timp. Alții pot folosi aparate respiratorii portabile.

24 Ce procent din cazurile de poliomielita au dus la paralizie?

Mijloacele exacte de transfer al bacilului de lepră sunt incerte, dar pacienții cu lepră lepromatoasă elimină un număr mare în secrețiile lor nazale și în exsudatele (materia care curge) din leziunile lor. Majoritatea oamenilor probabil dobândesc infecția atunci când secrețiile care conțin agentul patogen intră în contact cu mucoasa nazală. Cu toate acestea, lepra nu este foarte contagioasă și de obicei se transmite doar între persoane aflate în contact destul de intim și prelungit. Timpul de la infectare până la apariția simptomelor se măsoară de obicei în ani, deși copiii pot avea o perioadă de incubație mult mai scurtă. De obicei, moartea nu rezultă din lepră în sine, ci din complicații, cum ar fi tuberculoza.

O mare parte din teama publicului de lepră poate fi probabil atribuită referințelor biblice și istorice la boală. În Evul Mediu, persoanele cu lepră erau excluse în mod rigid din societatea europeană normală și uneori chiar purtau clopote pentru ca oamenii să le poată evita. Această izolare ar fi putut contribui la aproape dispariția bolii în Europa. Însă bolnavii de lepră nu mai sunt ținuți în izolare, deoarece pot deveni necontagioși în câteva zile prin administrarea de medicamente sulfonice. Spitalul National de Lepra din Carville, Louisiana, a gazduit candva cateva sute de pacienti, dar a fost inchis in 1999. Majoritatea pacientilor de astazi sunt tratati in centre in ambulatoriu.

Numărul cazurilor de lepră în statele I nite crește treptat. În prezent, aproximativ 100 de cazuri sunt raportate în fiecare an. Majoritatea sunt importate de imigranți infectați din țări endemice; boala se intalneste de obicei in climatele tropicale. Milioane de oameni, majoritatea în Asia, Africa și Brazilia, suferă astăzi de lepră și peste jumătate de milion de cazuri noi sunt raportate în fiecare an.

„Testul standard de diagnosticare pentru lepră este o probă de biopsie cutanată prelevată de la marginea unei leziuni active. Pentru a citi acest eșantion cu încredere, căutând leziuni tisulare caracteristice și identificarea bacililor acido-rezistenți în nervi, necesită un patolog cu experiență. Procedurile asociate, cum ar fi frotiul cu fante, pot fi utilizate pentru a enumera bacteriile acido-resistente din pielea infectată. Nu există teste serologice disponibile.

Dapsona (un medicament sulfon), rifampicina și clofazimina, un colorant solubil în grăsimi, sunt principalele medicamente utilizate pentru tratament, de obicei în combinație. Regimul de tratament al OMS pentru lepra paucibacilară necesită 6 luni; pentru forma multibacilara tratamentul se prelungeste la 24 de luni. Un vaccin a devenit disponibil comercial în India în

1998. Este folosit ca adjuvant la chimioterapie. Alte vaccinuri care ar putea fi utile în prevenire sunt testate. O evoluție încurajatoare este că vaccinul Bacillus Calmette-Guerir (BCG) pentru tuberculoză (cauzat și de o specie Mycobacterium) s-a dovedit a fi oarecum protector împotriva lepră.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X De ce sunt șoarecii nuzi și armadillosi importanți în studiul leprei? 22-7

Boli virale ale

Sistemul nervos

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

22-8 Discutați despre epidemiologia poliomielitei, a rabiei și a encefalitei arbovirale, inclusiv modul de transmitere, etiologia și simptomele bolii.

22-9 Comparați vaccinurile împotriva poliomielitei Salk și Sabin.

22-10 Comparați tratamentele preexpunere și postexpunere pentru rabie.

22-11 Explicați cum poate fi prevenită encefalita arbovirală.

Majoritatea virusurilor care afectează sistemul nervos intră în acesta prin circulație în sânge sau limfă. Cu toate acestea, unii viruși pot intra în peripl. axonii nervilor laterali și se deplasează de-a lungul lor spre GNS.

Poliomielită

Poliomielita (poliomielita) este cel mai bine cunoscută ca o cauză a paraliziei. Cu toate acestea, forma paralitică a poliomielitei afectează probabil puțini. peste 1% dintre cei infectați cu poliovirus. „Marea majoritate a cazurilor sunt asimptomatice sau prezintă doar simptome ușoare, dureri de cap, dureri în gât, febră și greață.

Poliomielita și-a făcut prima apariție în Statele Unite printr-un focar în Vermont în vara anului 1894. După aceea, timp de decenii țara a fost îngrozită de epidemiile de vară, „aceste focare anuale au afectat din ce în ce mai mult adolescenții și adulții tineri, iar numărul cazurilor de paralizie a crescut constant. Multe victime au fost ucise în timp ce mușchii respiratori le-au fost paralizați^ și mii de sugari și tineri au rămas cu extremitățile permanente infirme. Mai târziu, în secolul al XX-lea, dezvoltarea plămânului de fier (Figura 2 2.10) a ținut în viață mii cu sisteme respiratorii paralizate.

De ce a apărut această boală atât de brusc? — Răspunsul este paradoxal – probabil din cauza igienizării îmbunătățite. Ihe

Modul principal de transmitere este ingestia de apă contaminată cu fecale care conțin virusul. Imbunatatirea salubritatii a intarziat expunerea la poliovirusurile din fecale pana

dupa ce protectia oferita de anticorpii materni a disparut. La un moment dat, expunerea la poliovirus a fost frecventă (și este și astăzi așa în părți ale lumii cu igienizare precară). Sugarii au fost de obicei expuși la poliovirus în timp ce erau încă protejați de anticorpi materni. „Rezultatul a fost de obicei un caz asimptomatic de boală și o imunitate pe viață. Când infecția este întârziată până la adolescență sau la vârsta adultă timpurie, forma paralitică a bolii apare mai frecvent.

În anii 1980, mulți adulți de vârstă mijlocie care au avut poliomielita în copilărie au început să prezinte o slăbiciune musculară numită acum „sindrom ostpolio". Este posibil ca celulele nervoase care au supraviețuit poliomielitei inițial să înceapă să moară. Din fericire, boala progresează foarte lent.

Deoarece infecția începe atunci când virusul este ingerat, zonele sale primare de multiplicare sunt gâtul și intestinul mic. „Aceasta reprezintă durerea inițială în gât și greața. Apoi, virusul invadează amigdalele și ganglionii limfatici ai gâtului și ileonului (porțiunea terminală a intestinului subțire). Din nodurile vmph, virusul intră în sânge, rezultând viremie. În cele mai multe cazuri viremia este doar tranzitorie, infecția nu progresează dincolo de sistemul limfatic și nu rezultă boala clinică. Dacă viremia este persistentă, totuși, virusul pătrunde în pereții capilari și intră în sistemul nervos central. Odată ajuns în SNC, virusul prezintă o afinitate mare pentru celulele nervoase, în special pentru celulele nervoase motorii din măduva spinării superioare. „Virusul nu infectează nervii periferici sau mușchii. Pe măsură ce virusul se înmulțește în citoplasma celulelor nervoase motorii, celulele mor și rezultă paralizia. Moartea poate rezulta din insuficienta respiratorie.

Diagnostic

Poliomielita este de obicei diagnosticată prin izolarea virusului din fecale și secrețiile gâtului. Culturile de celule pot fi inoculate și se pot observa efecte citopatice asupra celulelor (vezi Tabelul 15.4, pagina 445).

Vaccin

„Iată trei serotipuri diferite de poliovirus: tipurile 1, 2 și 3. Trebuie asigurată imunitatea pentru toate trei.

Sunt disponibile două tipuri diferite de vaccin. În 1955, a fost introdus vaccinul Salk. Constă din viruși de toate cele trei tipuri care au fost inactivați (omorâți) prin tratament cu formol. Vaccinurile de acest tip, numite vaccinuri polio inactivate (IPV), necesită o serie de injecții. O versiune cu potență îmbunătățită a fost introdusă în 1988.

Celălalt tip de vaccin, introdus în 1963, conține tulpini vii, atenuate (slăbite) ale virusului într-o suspensie care este ingerată. Acest vaccin Sabin, numit după dezvoltatorul său, este mai frecvent numit vaccin antipolio oral (OPV). Conține de obicei cele trei tipuri de virus polio (trivalent, t()PV). Este mai puțin costisitor de fabricat și este mai simplu de administrat deoarece nu necesită personal calificat și echipament necesar pentru injecții sigure și sterile. Acest vaccin imită o infecție reală și induce o imunitate excelentă, și

probabil de-a lungul vieții, deși utilizarea sa este exclusă la persoanele cu imunodeficiență. Virusul viu este, de asemenea, vărsat de către beneficiar și are ca efect imunizarea altora din comunitate. Cu toate acestea, această pierdere poate reprezenta un dezavantaj serios - tulpinile atenuate ale bolii revine ocazional la virulență și provoacă boala. Incidența acesteia variază în funcție de regiune, dar este de obicei de aproximativ 1 caz la 750.000 de primitori.

„Istoria vaccinării împotriva poliomielitei în Statele Unite a început cu utilizarea Salk IPV, care a fost primul disponibil. V\ hen ()p\ a fost licenţiat în 1963, avantajele sale, mai ales în administraţie, au dus la adoptarea aproape universală. În cele din urmă, totuși, ratele ridicate de vaccinare au dus la dispariția poliomielitei – cu excepția câtorva cazuri în fiecare an care au fost cauzate de virusul derivat din vaccin (Figura 22.11). Prin urmare, în 2000, Statele Unite au schimbat recomandarea de la OPV înapoi IPV.

Cercetările privind vaccinurile poliomielitei continuă, în special pentru utilizarea în zonele mai puțin dezvoltate, „există o anumită posibilitate ca IPV să fie mai puțin costisitoare, deși cu o eficiență puțin mai mică, prin administrarea a doar o cincime din doza standard. Această doză este administrată în piele, mai degrabă decât în mușchi, prin intermediul unui dispozitiv de investigare cu ac. De asemenea, au existat studii de succes, în anumite zone, cu o versiune mai imunogenă a OPV, care constă doar din tipul 1, sau tipurile 1 și 3, ale poliovirusului. „Acest lucru ar putea permite utilizarea extinsă a OP\.

Epidemiologie și eforturi de eradicare

În epidemiologia poliovirusului, virusul natural de tip sălbatic (WPV) se distinge de virusul derivat din vaccin (VDPV). VDPV este un virus vaccin atenuat care a revenit la virulență și este în circulație.

OMS a lansat o campanie în 1988 pentru eradicarea poliomielitei până în 2000. Vaccinul folosit a fost tOPV. Deși obiectivul eradicării nu a fost atins, s-au făcut câștiguri mari, iar până în 2000 numărul raportărilor de cazuri a scăzut cu 99%. De asemenea, încurajatoare a fost și dispariția poliovirusului WPV 2, ceea ce indică faptul că eradicarea ar putea fi posibilă. Cu toate acestea, din diverse motive, rezerve persistente de WPV rămân în unele zone, în special în Pakistan, India și Nigeria. Un factor important a fost relativă ineficiență a tOPV în zonele cu salubritate deficitară și diaree generalizată. Acest lucru a condus la circulația continuă a WPV tipurile 1 și 3, care sunt introduse în zonele în care populația are imunitate insuficientă. O problemă suplimentară a fost apariția VDPV în circulație, provocând poliomielita paralitică. Devine din ce în ce clar că odată ce WPV a fost eradicată, va fi necesar să se întrerupă utilizarea OPV. Chiar și acum, majoritatea ţărilor care își permit IPV și au infrastructura pentru a-l distribui folosesc exclusiv IPV.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce este mai probabil să apară poliomielita paralitică decât o infecție ușoară sau asimptomatică în zonele cu standarde ridicate de salubritate? 22- °

De ce este vaccinul antipolio oral Sabin mai eficient decât vaccinul injectat împotriva poliomielitei Salk? 22-9

Rabia

Rabia (cuvântul provine din latinescul pentru furie sau nebunie) este o boală care aproape întotdeauna duce la encefalită fatală. Agentul cauzal este virusul rabiei, un membru al genului lyssavirus având o formă caracteristică de glonț (vezi Figura 13.18a și discuția de la pagina 390). Lyssaviruses (lyssa, din greacă pentru frenezie. sunt viruși ARN monocatenar, fără capacitate de corectare, iar tulpinile mutante se dezvoltă rapid. La nivel mondial, hurnai sunt de obicei infectați cu virusul rabiei de la mușcătura unui animal infectat - în special câini. Virusul proliferează în SNP și se deplasează, fatal, spre cele mai comune state din Unitatea22.12). cauza rabiei este o variantă a virusului găsit la liliecii cu păr argintiu (animalele domestice au un nivel ridicat de vaccinare.) Acest virus a făcut o adaptare unică și se poate replica în celulele epidermice umane și apoi pătrunde într-un nerv periferic țesuturile corporale transplantate, în special corneea.

Rabia este unică prin faptul că perioada de incubație este de obicei suficient de lungă pentru a permite dezvoltarea imunității în urma vaccinării post-expunere. Răspunsul imun este ineficient deoarece virusurile sunt introduse în rană în număr prea mic pentru a o provoca; de asemenea, nu călătoresc prin fluxul sanguin sau prin sistemul limfatic, unde sistemul imunitar ar putea răspunde cel mai bine. Inițial, virusul

se înmulțește în mușchiul scheletic și în țesutul conjunctiv, unde reunește perioadele ocalizate, de la zile la luni. Apoi intră într-un neuron motor și călătorește, cu o viteză de 15 până la 100 mm pe .laț, de-a lungul nervilor periferici până la CNȘ, unde provoacă encefalie. În unele cazuri extreme, au fost raportate perioade de incubație de până la 6 ani, dar media este de 30 până la 50 de zile. Mușcăturile în zonele h ale tibelor nervoase, cum ar fi mâinile și tace, sunt deosebit de periculoase, iar perioada de incubație rezultată tinde să fie scurtă.

Odată ce virusul intră în nervii periferici, acesta nu este accesibil sistemului imunitar până când celulele SNC încep să fie distruse, ceea ce declanșează un răspuns imun întârziat și ineficient.

Simptomele preliminare sunt ușoare și variate, asemănătoare cu mai multe infecții comune. Când SNC devine implicat, pacientul -termină să alterneze între perioade de agitație și intervale de calm. În acest moment, un simptom frecvent este spasmele mușchilor, de exemplu, gurii și faringelui, care apar atunci când pacientul simte curenți de aer sau înghite lichide. De fapt, chiar și simpla vedere sau gândul la apă poate declanșa spasmele - de aici denumirea comună de hidrofobie (frica de apă). „Stadiile finale ale bolii rezultă din deteriorarea extinsă a celulelor nervoase ale creierului și ale măduvei spinării.

Animalele cu rabie (clasică) furioasă sunt la început neliniștite, apoi devin extrem de excitabile și se îndreaptă spre orice la îndemână. „Comportamentul de iting este esențial pentru menținerea virusului în populația de animale. Oamenii prezintă, de asemenea,

simptome similare de rabie, chiar mușcându-i pe alții. Când se instalează paralizia, fluxul de salivă crește pe măsură ce înghițirea devine dificilă, iar controlul nervos este progresiv iosfa Boala este aproape întotdeauna fatală în câteva zile.

Unele animale suferă de rabie paralitică (mută sau amorțită), care există doar o excitabilitate minimă. „Forma sa este mai ales comună la pisici. „Animalul rămâne relativ tăcut și chiar nu conștientizează împrejurimile sale, dar s-ar putea să plesnească iritabil dacă este manipulat. O manifestare similară a rabiei apare la om și este adesea greșit diagnosticată ca sindrom Guillain-Barre, o formă de paralizie care este în general tranzitorie, dar uneori fatală, sau alte afecțiuni neurologice. „Iată câteva speculații că cele două forme ale bolii nu pot fi cauzate de forme ușor diferite ale virusului.

Diagnostic

Rabia este de obicei diagnosticată în laborator prin detectarea antigenului viral folosind testul direct cu anticorpi fluorescenți (DFA), care este aproape 100% sensibil și foarte specific, aceste teste pot fi efectuate pe mostre de salivă sau biopsii ale anumitor țesuturi externe; probele postmortem sunt de obicei prelevate din creier. Pentru părțile mai puțin dezvoltate ale lumii, CDC a dezvoltat recent un test imunohistochimic rapid (RlT). Necesită doar utilizarea unui microscop cu lumină obișnuită și are o sensibilitate și o specificitate echivalente cu testul DFA standard.

Prevenirea Rabiei

Doar persoanele cu risc ridicat, cum ar fi lucrătorii de laborator, profesioniștii în controlul animalelor și medicii veterinari, sunt vaccinați în mod obișnuit împotriva rabiei înainte de expunerea cunoscută. Dacă o persoană este mușcată, rana trebuie spălată bine cu apă și săpun. Dacă animalul este pozitiv pentru rabie, persoana trebuie să fie supusă profilaxiei post-expunere (PEP), adică o serie de vaccin antirabic și injecții cu imunoglobuline. O altă indicație pentru tratamentul antirabic este orice mușcătură neprovocată a unei skunk, liliac, vulpe, coiot, bobcat sau raton care nu este disponibilă pentru examinare. Tratamentul după o mușcătură de câine sau pisică, dacă animalul nu poate fi găsit, este determinat de prevalența rabiei în zonă. „Mușcătura unui liliac poate să nu fie perceptibilă și poate fi imposibil de exclus în cazurile în care liliacul a avut acces la persoane adormite sau la copii mici. Prin urmare, CDC recomandă PEP după orice întâlnire semnificativă cu un liliac - cu excepția cazului în care liliacul poate fi testat și dovedit a fi negativ pentru rabie.

Tratamentul original Pasteur, în care virusul a fost atenuat prin uscarea măduvelor spinării disecate ale iepurilor infectați cu rabie, a fost de multă vreme înlocuit cu vaccinul cu celule diploide umane (HDCV) sau vaccinuri crescute cu embrioni de pui. Aceste vaccinuri sunt administrate într-o serie de patru injecții la intervale de timp pe o perioadă de 14 zile. Imunizarea pasivă este asigurată simultan prin injectarea de imunoglobuline umane antirabice (RIG) care au fost recoltate de la persoanele care sunt imunizate împotriva rabiei.

Tratamentul Rabiei

Odată ce apar simptomele rabiei, există foarte puține metode de tratament eficient - au fost raportați doar o mână de supraviețuitori. Cinci supraviețuitori au primit PEP înainte de apariția simptomelor. Au existat doar câteva cazuri de supraviețuire a unui pacient care nu a primit PEP. „Tratamentul primar în astfel de cazuri este de a induce o comă prelungită pentru a minimiza excitabilitatea în timpul administrării de medicamente antivirale. Această procedură a fost folosită pentru prima dată în cazul unei fete din Wisconsin mușcate de o pisică turbată și a ajuns să fie numit protocolul Milwaukee.

Distribuția Rabiei

Rabia apare peste tot în lume, mai ales ca urmare a mușcăturilor de câine. Vaccinarea animalelor de companie este prohibitiv de costisitoare în cea mai mare parte a Africii, America Latină și Asia. În aceste zone se produc anual zeci de mii de decese cauzate de rabie. În Statele Unite, vaccinarea animalelor de companie este aproape universală, dar rabia este larg răspândită în rândul animalelor sălbatice, predominant lilieci, scocuri, vulpi și ratoni, deși se găsește și la animalele domestice (Figura 22.13). La aproximativ 40.000 de persoane li se administrează vaccinul antirabic după expunere în fiecare an, adesea ca măsură de precauție atunci când starea de rabie a animalului care mușcă nu poate fi determinată. Rabia nu se găsește aproape niciodată la veverițe, iepuri, șobolani sau șoareci. Boala este de mult endemică la liliecii vampiri din America de Sud. În Europa și America de Nord, sunt în desfășurare experimente de imunizare a animalelor sălbatice cu vaccin antirabic viu, produs în virusuri vaccinia modificate genetic, care sunt adăugate la alimentele aruncate pentru ca ariimale să le găsească. În Statele Unite, momeala a fost folosită, în special în Texas, pentru a preveni reintroducerea rabiei din Mexic. S-a descoperit că vulpile cenușii preferă momeala cu hrană pentru câini aromată cu vanilie. Coioții nu sunt deloc pretențioși. În Europa, aceste campanii au avut un mare succes și, ca urmare, mai multe țări au fost declarate arbore al rabiei.

Zone ale Statelor Unite în care rabia Fox Fox predomină la anumite specii sălbatice.
^rid skunk

Liliecii infectați cu rabie au fost raportați în 47 din ~

cele 48 de state învecinate. În statele din est, în care ratonii sunt animalul predominant infectat cu rabie, multe cazuri au fost raportate și la vulpi și sconcs.

Cazuri de rabie la diferite animale sălbatice și domestice din Statele Unite. Rabia la animalele domestice, cum ar fi câinii și pisicile, este neobișnuită din cauza ratelor ridicate de vaccinare. Ratonii, sconcii și liliecii sunt animalele cele mai susceptibile

de a fi infectate cu rabie. Majoritatea cazurilor umane sunt cauzate de mușcăturile de lilieci. La nivel mondial, majoritatea cazurilor umane sunt cauzate de mușcături de câini.

Figura 22.13 Cazuri raportate de rabie la animale. Rabia la vulpi include diferite specii în diferite zone geografice.

Sursa: CDC 2010.

Care este rezervorul principal pentru virusul rabiei în zona dumneavoastră?

În Statele Unite, 7000 până la 8000 de cazuri de rabie sunt diagnosticate la animale în fiecare an, dar în ultimii ani, doar unul până la șase cazuri au fost diagnosticate la oameni anual (vezi căsuța de pe pagina următoare).

Encefalita asociată cu Lyssavirus

În ultimii ani, în Australia și Scoția, s-au înregistrat câteva cazuri fatale de encefalită care nu se pot distinge din punct de vedere clinic de rabia clasică – țări considerate libere de rabie. „S-a constatat că aceste cazuri sunt cauzate de genotipuri ale genului Lyssavirus (vezi pagina 390) care sunt strâns legate de virusul clasic al rabiei: lisavirusul australian al liliecilor (ABLVj și lisavirusul european al liliecilor (EBLV). Rabia clasică este cauzată de unul dintre cele 11 genotipuri cunoscute ale genului Lyssaphalie și este răspândită la nivel mondial. originar din Europa, Australia, Africa și Filipine, cel mai frecvent la lilieci Diferite specii de lilieci sunt infectate cu variante distincte ale virusului rabiei.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

jX De ce este vaccinarea postexpunere pentru rabie o opțiune practică? 22-10

Encefalita arbovirală

Encefalita cauzată de virusuri transmise de țânțari (numite arbovirusuri) este destul de comună în Statele Unite. (Arbovirus este scurt. pentru virusul transmis de urtropod. Această terminologie reprezintă o grupare lunară; nu este un termen taxonomic formal.) Incidența bolii crește în lunile de vară, coincizând cu proliferarea țânțarilor adulți. Animalele santinelă, cum ar fi puii în vârstă, sunt testate periodic pentru anticorpi împotriva arbovirusurilor. Acest lucru oferă oficialilor din domeniul sănătății informații despre incidența și tipul de viruși din zona lor.

Au fost identificate un număr de tipuri clinice de encefalită arbovirală; toate pot provoca simptome variind de la subclinice la severe, inclusiv moartea rapidă. Cazurile active ale acestor boli sunt caracterizate prin frisoane, dureri de cap și febră. Pe măsură ce boala progresează, apar confuzie mentală și comă. Survivoi • pot suferi de probleme neurologice permanente.

Caii, precum și oamenii sunt frecvent afectați de aceste virusuri; astfel, există tulpini care cauzează encefalită ecvină de est (EEE) și encefalită ecvină de vest (WEE). „Acești doi virusuri sunt cel mai probabil să provoace boli severe la oameni. EE. cu atât mai grav; rata mortalității este de 30% sau mai mult, iar supraviețuitorii se confruntă cu o incidență mare a leziunilor cerebrale, a surdității; alte probleme neurologice. EEE este neobișnuit (vectorul său principal m quito preferă să se hrănească cu păsări); sunt raportate doar aproximativ 100 de cazuri pe yc *. EEE a fost raportată doar rar în ultimele serii și are o rată a mortalității estimată la aproximativ 5%.

Encefalita St. Louis (LES) și-a căpătat numele de la locul unui focar major timpuriu (în care a fost original./ a descoperit că țânțarii sunt implicați în transmiterea acestor boli). SLE este distribuit din sudul Canadei până în Argentina, dar mai ales în centrul și estul Statelor Unite. Mai puțin de 1% dintre persoanele infectate prezintă simptome; poate fi totuși o boală severă cu o rată a mortalității la pacienții simptomatici de aproximativ 20%.

Encefalita californiană (CE) a fost identificată pentru prima dată în acel stat, dar majoritatea cazurilor apar în altă parte. Tulpina La Crosse a CE (izolată pentru prima dată în La Crosse, Wisconsin) este arbovirusul cel mai frecvent întâlnit (Figura 22.14). O boală relativ ușoară, rareori fatală.

O nouă boală arbovirus, acum binecunoscută, a fost introdusă în Statele Unite în 1999. Raportată pentru prima dată în zona New York-ului, a fost rapid identificată ca fiind cauzată de virusul West Nile (WNV), care, la fel ca virusul care cauzează LES, este legat de virusul care provoacă encefalita japoneză (vezi mai jos). Boala se menține într-un ciclu pasăre-țânțar-pasăre. Țânțarul principal este o specie de Culex, care poate ierna ca adulți în climatele temperate. Păsările servesc ca gazde amplificatoare; unele specii, cum ar fi vrăbiile de casă, pot avea un nivel ridicat de viremie fără a muri. Dar mortalitatea corbilor infectați, a corbilor și a geailor albastre este mare, iar oficialii de sănătate publică solicită uneori raportări despre păsările moarte din aceste specii. Majoritatea cazurilor umane de WNV sunt subclimatice sau ușoare, dar boala poate provoca o paralizie asemănătoare poliomielitei sau encefalită fatală, în special la adulții în vârstă. Consultați Bolile în atenție 22.2 la pagina 634 pentru un rezumat al bolilor cauzate de arbovirus din Statele Unite.

Orientul Îndepărtat are și encefalită arbovirală endemică. Encefalita japoneză este cea mai cunoscută; este o problemă gravă de sănătate publică, în special în Japonia, Thailanda, Coreea, China și India. Vaccinurile sunt folosite pentru controlul bolii în aceste țări și

sunt adesea recomandate vizitatorilor. Doar aproximativ 1% dintre persoanele infectate prezintă simptome clinice, care pot implica convulsii și paralizie – și o rată a mortalității de 20-30%.

Encefalita arbjvirală este diagnosticată prin teste serologice, de obicei teste ELISA pentru identificarea anticorpilor IgM. Cea mai eficientă măsură preventivă este controlul local al țânțarilor.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Când există focare locale grave de encefalită arbovirală, care este răspunsul obișnuit pentru a minimiza transmiterea acesteia? 22-11

Boala fungică a

Sistemul nervos

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

22-12 Identificați agentul cauzal, rezervorul, simptomele și tratamentul pentru cryptococoza.

Sistemul nervos central este rareori invadat de ciuperci. Cu toate acestea, o ciupercă patogenă din genul Cryptococcus este bine adaptată la creșterea în fluidele SNC.

Cryptococcus neoformans Meningita (Criptococoza)

Boala criptococoza este cauzată de ciuperci din genul Cryptococcus. Ele formează celule sferice asemănătoare drojdiilor, se reproduc prin înmugurire și produc capsule de polizaharide extrem de grele (Figura 22.15). Principalele specii patogene pentru om sunt Cryptococcus neoformans și C. grubii. Aceste organisme sunt larg răspândite, în special în zonele contaminate de excremente de păsări, în special porumbei, care excretă aproximativ 25 de lire pe an. Boala se transmite în principal prin inhalarea excrementelor uscate, contaminate. Tungii inhalați se înmulțesc la persoanele cu sisteme imunitare compromise, cum ar fi pacienții cu Al-, se diseminează în SNC și provoacă meningită care are o rată de mortalitate ridicată. În ultimii ani au existat focare de criptococoză la bolnavii de SIDA din California, cauzate de I C. gattii (gat-te-e), specie care anterior fusese raportată doar în regiunile tropicale. Cu toate acestea, acum a fost observată o asociere cu copacii nativi din regiunile subtropicale și temperate; ciuperca locuiește într-o nișă ecologică în hoi josurile putrede ale copacilor maturi. Vezi Cazul Clinic de la pagina 332. De acolo basidiosporii (vezi pagina 338) pot contamina solurile din jur sau pot fi răspândiți prin distribuirea produselor din lemn. Această specie a fost acum izolată în cazuri de criptococoză, chiar și în

Figura 22.15 Cryptococcus neoformans. Această ciupercă asemănătoare drojdiei are o capsulă neobișnuit de groasă. În această microfotografie, capsula este făcută vizibilă prin suspendarea celulelor în cerneală indiană diluată.

31 Care este semnificația capsulei extrem de grele de polisacaridă găsită la C. neoformans? la indivizi sănătoși, în mai multe zone din vestul Americii de Nord, până la nord, până la insula Vancouver din Canada.

Cel mai bun test de diagnostic serologic este aglutinarea cu latex pentru a detecta antigenele criptococcjl în ser sau lichidul cefalorahidian. Medicamentele de alegere pentru tratament

sunt amfotericina B și icitozina în combinație. Chiar și așa, rata mortalității se poate apropia de 30%.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care este cea mai comună sursă de infecții criptococice din aer? 22-12

bolile rotozoare ale sistemului nervos

OBIECTIVUL CÂȘTIGĂRII

2-13 Identificați agentul cauzal, vectorul, simptomele și tratamentul pentru tripanosomiaza africană și meningoencefalita amibiană.

rotozoarele capabile să invadeze SNC sunt rare. Cu toate acestea, acele pălărie pot ajunge la ea să provoace efecte devastatoare.

frican t rypanosomiasis

tripanosomiaza fricană, sau boala somnului, este o boală protozoară care afectează sistemul nervos. În 1907, Winston Churchill a descris Uganda în timpul unei epidemii de boală a somnului drept „frumoasa grădină a morții". Chiar și astăzi, se estimează că până la jumătate de milion de africani sunt infectați și există aproximativ 00.000 de cazuri noi anual.

„Boala este cauzată de două subspecii de Trypanosoma rufei care infectează oamenii: Trypanosoma brucei gambiense și rypanosoma brucei rhodesiense. „Ei se disting din punct de vedere morfologic, dar diferă semnificativ în epidemiologia lor – adică în capacitatea lor de a infecta gazde non-umane. Oamenii sunt singurul rezervor semnificativ pentru Tb gambiense, în timp ce .b. rhodesiense este un parazit al animalelor domestice și al multor animale vile. Acești protozoare sunt flagelate (vezi Figura 23.23 la pagina 667 pentru apariția unui organism similar) care sunt răspândite de vectorii muștei tsetse. Tb gambiense este transmisă de o specie de muște tsetse care locuiește în vegetația râului, unde există și concentrații de populații umane. Este distribuită în Africa de Vest și Centrală și uneori este numită tripanosomiază vest africană. Mai mult de 97% din cazurile raportate la oameni sunt de acest tip. Odată ce o persoană se infectează, există puține simptome timp de săptămâni sau luni. În cele din urmă, se dezvoltă o formă cronică de boală cu febră, dureri de cap și o varietate de alte simptome care indică implicarea și deteriorarea SNC. Coma și moartea sunt inevitabile fără un tratament eficient.

În schimb, infecțiile cu Tb rhodesiense sunt transmise de specii de muște tse-tse care locuiesc în savanele (pajiştii cu copaci împrăştiaţi) din estul și sudul Africii. Animalele sălbatice care locuiesc în aceste zone sunt bine adaptate la parazit și sunt puțin afectate, dar oamenii și animalele domestice se îmbolnăvesc acut. Aceasta a avut un efect profund asupra Africii subsahariane, o zonă aproape de dimensiunea Statelor I nite. Dezvoltarea agriculturii a fost practic interzisă deoarece alimentele domestice și animalele de lucru se infectează. Infecțiile umane urmează un curs mai acut decât cel cauzat de Tb gambiense; simptomele

bolii sunt evidente în câteva zile de la infectare. Moartea apare în câteva săptămâni sau câteva luni, uneori din cauza problemelor cardiace chiar înainte ca SNC să fie afectat.

Există unii agenţi chimioterapeutici cu eficienţă moderată, cum ar fi suramina şi pentamidina, dar aceştia nu modifică cursul bolii odată ce SNC este afectat. Medicamentul care modifică cursul bolii, cu toate acestea, melarsoprolul, este foarte toxic. „Această toxicitate a fost descrisă în mod viu: „poate topi seringile de plastic, provoacă arsuri caustice, este extrem de dureroasă când este injectată şi ucide aproximativ 5% dintre pacienţi Eficienţă dramatică chiar şi în stadiile târzii ale Ib gambiense, care a fost numit medicamentul de resurecţie (Eficacitatea sa împotriva Tb rhodesiense este variabilă; melarsoprolul este încă recomandat.) „Istoria acestui medicament oferă o ilustrare valoroasă a problemelor în furnizarea de servicii de sănătate în părţile sărace ale lumii, deoarece singurele populaţii care sufereau de aceasta a fost întreruptă. Din fericire, s-a constatat că medicamentul a avut o utilizare profitabilă în lumea industrială: reduce creşterea părului facial nedorit la femei Din acest motiv, producătorul a continuat să furnizeze eflornitină gratuit.

Abordarea principală actuală în combaterea bolii este încercarea de eliminare a vectorului, musca tsetse. „Folosirea unor capcane tratate cu insecticid, asemănătoare unui cort, care imită culoarea şi mirosul gazdelor animale ale insectei, combinată cu eliberarea pe scară largă a masculilor sterili, au eliminat musca tse-tse de pe insula Zanzibar. (Femele muştele tse-tse se împerechează o singură dată; eliberarea în număr mare a masculilor crescuţi artificial, sterilizaţi cu radiaţii, împiedică femelele care se împerechează cu ele să producă pui.) „Insecta este o zburătoare slabă, iar oficialii din domeniul sănătăţii speră să repete această eradicare în anumite zone ale continentului.

Se dezvoltă un vaccin, dar un obstacol major este că tripanozomul este capabil să schimbe învelişul proteic de cel puţin 100 de ori şi, astfel, poate evita anticorpii care vizează doar una sau câteva dintre proteine. De fiecare dată când sistemul imunitar al organismului reuşeşte să suprime tripanozomul, apare o nouă clonă de paraziţi cu un strat antigenic diferit (Figura 22.16).

Meningoencefalita amebiană

„Iată două specii de protozoare care provoacă meningoencefalită amibiană, o boală devastatoare a sistemului nervos. „Aceste protozoare se găsesc ambele în apa dulce de agrement. Uman

Tipuri de encefalită arbovirală

Encefalita arbovirală este de obicei caracterizată prin febră, cefalee şi stare mentală alterată, de la confuzie la comă. Controlul vectorial pentru a reduce contactele dintre oameni şi ţânţari este cea mai bună prevenire. Controlul ţânţarilor include eliminarea apei stătătoare şi utilizarea insecticidelor în aer liber. O fetiţă de 8 ani din Wisconsinul rural are frisoane,

dureri de cap și febră și spune că a fost mușcată de țânțari. Utilizați tabelul de mai jos pentru a determina ce tipuri de encefalită sunt cele mai probabile. Cum ai confirma diagnosticul? Pentru soluție, accesați www.masteringrnicrobiology.com

Boala

Ţânţar

Rezervor de vectori patogeni Distribuție în SUA

Epidemiologie

Mortalitatea

Encefalita ecvină occidentală

Virusul EEE Culex (logavirus)

Păsări, cai

Encefalita Ecvina de Est

Virus EEE (Toga v/7 us)

Aedes,

Culiseta

Păsări, cai

St. Louis

Encefalită

virusul ISLE

(Flavivirus)

Culex

Păsări

California

Encefalită

Aedes

Mici mamifere

West Nile

Encefalită

virusul WN

În primul rând păsări, rozătoare asortate și mamifere mari

Boală severă; leziuni neurologice frecvente, în special la sugari

Mai sever decât EEE; afectează mai ales copiii mici şi adulţii mai tineri; relativ mai puţin frecvente la om

În mare parte focare urbane; afectează în principal adulții peste 40 de ani

Afectează mai ales grupele de vârstă de la 4 la 18 ani din zonele rurale sau suburbane; Tulpina La Crosse cea mai importantă din punct de vedere medical. Rareori fatal; aproximativ 10% au leziuni neurologice

Cele mai multe cazuri sunt asimptomatice - altfel simptomele variază de la uşoare la severe; probabilitatea apariției simptomelor neurologice severe și a decesului creşte odată cu vârsta

5%

>30%

20%

1% dintre cei
internați

4-18% dintre cei internați

expunerea la acestea este aparent larg răspândită; mulți din populație poartă anticorpi – din fericire, boala simptomatică este rară. Naeglerid fowleri este un protozoar (ameba) care provoacă o boală neurologică, meningoencefalita amibiană primară (PAM) (Figura 22.17). Deși cazuri împrăștiate sunt raportate în majoritatea părților lumii, doar câteva cazuri sunt raportate anual în Statele Unite. „Cele mai frecvente victime sunt copiii care înoată în iazuri sau pâraie calde. Organismul infectează inițial mucoasa nazală și mai târziu pătrunde în creier și proliferează, hrănindu-se cu țesutul cerebral. „Rata mortalității este de aproape 100%, decesul survenind în câteva zile de la apariția simptomelor. Din cauza rarității bolii, există un indice scăzut al

Ce altă boală virală care provoacă o pandemie la nivel mondial ar duce la o cifră similară?

Caz clinic

Lichidul LCR conține celule ameboide cu mișcare lentă. Tehnicianul efectuează un test de imunofluoresență indirectă pentru a determina ce microorganism specific se află în LCR Patriciei. Testul arată anticorpi împotriva Naegleria fowleri la o diluție de 1:4096. Vestea este serioasă: Patricia are meningoencefalită amibiană primară, de obicei o boală rapid fatală. N. fowleri este o euglenozoare care trăiește ca o amibă în apă dulce caldă. În nutrienți scăzuti, trofozoitul formează o celulă rapid mobilă cu doi flageli. Trofozoitul se enchistă în condiții de frig sau uscat și reapare când condițiile se îmbunătățesc (vezi figura).

Cum se transmite N. fowleri?

Cum se transmite meningoencefalita amibiană?

de asemenea, simptomele se aseamănă cu cele ale encefalitei cauzate de alți agenți patogeni mai frecventi.

O boală neurologică similară este encefalita amibiană granulomatoasă (GAE). GAE este cauzată de o specie de Acanthiunoeba, dar nu aceeași care provoacă Acanthamoeba kerat itis, o boală gravă care afectează ochii. Este cronică, progresivă lent și fatală în câteva săptămâni sau luni. GAE are o perioadă de incubație necunoscută și pot trece luni înainte de apariția simptomelor. Granuloamele (sec Figura 23.29, pagina 675) se formează în jurul organismului ca răspuns la o reacție imună. Portalul de intrare nu este cunoscut, dar este probabil membrane mucoase. În creier și în alte organe, în special în plămâni, se formează leziuni multiple. Este probabil că multe cazuri de GAE atribuite lui Acanthamoeba au fost de fapt cauzate de un alt protozoar similar, Balamuthia mandrillaris, care a fost raportat pentru prima dată la un babuin mandril în 1989.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce insectă este vectorul tripanosomiazei africane? 22-13

Figura 22.18 Encefalopatii spongiforme. Aceste boli, cauzate de prioni, includ encefalopatia spongiformă bovină, scrapie la oi și boala Creutzfeldt-Jakob la om. Toate sunt similare în

patologia lor, (a) țesutul cerebral care prezintă fibrile caracteristice produse de bolile prionice. Aceste fibrile sunt agregate insolubile de proteine pliate anormal (prioni). Prionii individuali nu sunt vizibili prin nicio tehnologie cunoscută, (b) țesutul cerebral care prezintă găurile clare care îi conferă un aspect spongiform.

£1 Ce sunt prionii?

Boli ale sistemului nervos cauzate de prioni

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

22-14 Enumeraţi caracteristicile bolilor cauzate de prioni.

Câteva boli fatale care afectează sistemul nervos central uman sunt cauzate de prioni. Pentru a explica termenul prion, trebuie să reamintim din discuția despre enzime din Capitolul 5 că forma componentei proteice a enzimelor este esențială pentru funcționarea

acesteia. O anumită proteină se găsește în mod normal pe suprafața neuronilor celulelor creierului și chiar se găsește pe suprafața anumitor celule stem din măduva osoasă roșie și celulele care devin neuroni; hai sa-i spunem proteine normale. Funcția sa este incertă, dar există dovezi că poate ghida maturarea celulelor nervoase. Cu siguranță, forma proteinei nu provoacă daune. Dar această proteină poate lua două forme pliate, una normală și cealaltă anormală (nu există nicio modificare a secvenței de aminoacizi). Dacă proteina normală întâlnește o proteină pliată anormal, un prion, proteina normală își schimbă forma și devine, de asemenea, pliată anormal, adică un alt prion. De fapt, are loc o reacție în lanț de pliere greșită a proteinelor. Prin urmare, un singur prion infecțios poate duce la o cascadă de noi prioni, care apoi se adună împreună pentru a forma agregarea de fibrile de proteine pliate greșit care se găsesc în creierul bolnav. Vezi Figura 22.18a. Autopsia acestui țesut cerebral infectat arată, de asemenea, că prezintă o degenerare spongiformă caracteristică (este poroasă, ca un burete), așa cum se arată în Figura 22.18b. (Vezi și discuția despre prioni în Capitolul 13, pagina 395 și Figura 13.22.) În ultimii ani, studiul acestor boli, numite encefalopatii spongiforme transmisibile (EST), a fost unul dintre cele mai interesante domenii ale microbiologiei medicale.

O boală prionică tipică la animale este scrapia oilor, care este cunoscută de mult timp în Marea Britanie și a făcut prima sa apariție în Statele Unite în 1947. Animalul infectat se zgârie pe garduri și pereți până când zonele corpului său sunt crude. Pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni, animalul își pierde treptat controlul motor și moare. „Infecția poate fi transmisă experimental la alte animale prin injectarea de țesut cerebral de la un animal la altul. Condiții similare se observă la nurcă, care pot rezulta din hrănirea animalelor cu carne de oaie. Boala prionice, boala cronică de epuizare, afectează căprioarele și elanii sălbatici în vestul Statelor Unite și Canada. Este invariabil fatal, dar există îngrijorări că ar putea infecta oamenii care mănâncă vânătoare și ar putea infecta în cele din urmă animalele domestice.

Oamenii suferă de boli EST similare cu scrapie; Boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ) este un exemplu. CJD este rară (aproximativ 200 de cazuri pe an în Statele Unite). Apare adesea în familii, un indiciu al unei componente genetice. „Această formă de CJD este uneori denumită CJD clasică pentru a o diferenția de variantele similare care au apărut. Nu există nicio îndoială că este implicat un agent infecțios, deoarece a fost raportată transmiterea prin transplanturi de cornee și tăieturi accidentale de bisturiu ale unui chirurg în timpul autopsiei. Mai multe cazuri au fost urmărite până la injectarea unui hormon de creștere derivat din țesut uman. Fierberea și iradierea nu au niciun efect și nici măcar autoclavarea de rutină nu este de încredere. Acest lucru a condus la sugestii că chirurgii folosesc instrumente de unică folosință acolo unde există riscul de expunere la CJD. Pentru a steriliza instrumentele reutilizabile, OMS în prezent

recomandă o soluție puternică de hidroxid de sodiu combinată cu autoclavarea prelungită la 134°C. Cu toate acestea, există rapoarte cu privire la aplicarea unui detergent simplu de curățare combinat cu enzime rotaaze pentru a perturba prionii se pot dovedi o soluție eficientă la problemă.

Unele triburi din Noua Guinee au suferit de o boală EST numită kuru (un cuvânt nativ pentru tremur sau tremur). Transmiterea kuru este aparent legată de practica tualurilor canibalistice. («arleton (rajdusek a primit Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină în 1976 pentru investigațiile sale despre kuru. Boala)S dispare pe măsură ce practica canibalismului ritualic se stinge.

3 Encefalopatia spongiformă ovină și boala ariană Creutzfeldt-Jakob

> E care este mult în știri este encefalopatia spongiformă bovină (ESB). Boala este mai cunoscută sub numele de boala vacilor de noroi din cauza comportamentului animalelor. Focarul care a început în 1986 în Marea Britanie a fost în cele din urmă controlat prin sacrificarea drastică a efectivelor. Originea bolii este de obicei atribuită suplimentelor alimentare contaminate cu prioni de la oi infectate cu scrapie, o boală neurologică endemică de lungă durată. Ca vite adaptate la scrapie, ele prezentau simptomele ESB. O altă ipoteză propune că ESB a rezultat dintr-o mutație spontană la o vacă și că nu există nicio legătură cu scrapie.

Există o nevoie urgentă de teste fiabile care să diagnosticheze cazurile de ESB în stadii incipiente, nesimptomatice la animalele vii. În prezent, singurele teste disponibile necesită țesut cerebral post-mortem și detectează doar stadiile târzii ale bolii. În încercarea de a preveni introducerea ESB în Statele Unite, există reguli care interzic utilizarea cărnii de la animalele „de jos” (căzute și incapabile să se ridice și să meargă) în orice scop și utilizarea proteinelor animale ca supliment alimentar. FDA a interzis consumului uman anumite porțiuni din carcasa de bovine care este cel mai probabil să conțină un agent patogen neurologic. ESB — în Europa și Japonia, practic toate animalele sacrificate sunt testate.

Dacă această boală s-ar instala la bovinele domestice din Statele I nite, ar fi devastatoare din punct de vedere economic. Cu toate acestea. mai este un aspect — că boala ar putea fi transmisă la oameni. În Marea Britanie și în alte câteva localități din întreaga lume, câteva cazuri de BCJ aparent clasic au apărut la oameni relativ tineri. BCJ apare rar la această grupă de vârstă și se temea o legătură cu ESB. Investigația a arătat, de asemenea, că această variantă de CJD (vCJD) diferă în moduri semnificative de CJD clasică (Tabelul 22.1). Până acum au fost identificate mai puțin de 200 de cazuri. Având în vedere timpul lung de incubație a bolilor prionice și că aproximativ 1 milion de bovine au fost infectate cu ESB, s-a temut că ar putea apărea în cele din urmă un număr mare de cazuri de vCJD. Cu toate acestea, această îngrijorare a scăzut, mai ales că numărul cazurilor a scăzut de la un mic vârf în 2000 și după ce s-a demonstrat că pacienții afectați împărtășeau un anumit profil genetic limitat.

Caz clinic

Chisturile pot fi inhalate cu praf, iar ameba poate fi forțată în nas atunci când un înotător se scufundă sub apă. Ameba traversează mucoasa nazală pentru a intra în sistemul nervos central. Ameba secretă enzime hidrolitice care digeră mucoasa nazală și celulele nervoase, permițându-i să pătrundă în spațiul subarahnoidian. Ameba se hrănește apoi cu celulele

nervoase digerate. Cu o săptămână mai devreme, Patricia și familia ei înotaseră în Deep Creek Hot Springs. Fetița nu a ținut cont de semnul care avertizează înotătorii să-și țină capul deasupra apei. De asemenea, medicul curant îi testează pe părinții Patriciei pentru titrurile lor de anticorpi. Tatăl Patriciei are un titru scăzut de anticorpi (1:16) împotriva N. fowleri, dar nu este bolnav; serul mamei ei este negativ pentru anticorpi.

Care este tratamentul pentru meningoencefalita amibiană?

637

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care sunt recomandările pentru sterilizarea instrumentelor chirurgicale reutilizabile atunci când contaminarea cu prioni ar putea fi un factor? 22-14

Boli microbiene cu

Simptome neurologice sau paralizie

Pata Gram de la conserva de chili.

ora 17

Boala cauzata de

Agenți neidentificați

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

22-15 Enumerați câteva cauze posibile ale sindromului de oboseală cronică.

Sindromul de oboseală cronică

„Comunitatea medicală a fost mult timp nedumerită de pacienții care se plâng de oboseală persistentă care îi împiedică să lucreze și nu are o cauză aparentă. Ei se plâng adesea și de multiple alergii. Denumită sindrom de oboseală cronică (SFC), afecțiunea debilitantă continuă luni sau

ani. Timp de mulți ani, afecțiunea a fost respinsă ca o plângere a persoanelor care erau deprimate sau pur și simplu se plângeau de simptome banale. Cercetări recente despre CFS,

totuși, sugerează că nu este totul în minte, ci mai degrabă este strâns legat de sistemul imunitar și poate avea, de asemenea, un component genetic. J aici este acum o alternativă, mai impresionantă amt, encefalomielita mialgică (ME). Persoanele care se plâng de FS adesea nu se adaptează bine la stresul zilnic și nu răspund puternic la combaterea infecțiilor. CFS începe adesea cu o boală asemănătoare care pare să nu dispară niciodată. Unii cred că este afectat de boli virale, cum ar fi infecțiile mononucleozei utilizate de virusul Epstein-Barr), febra Q, boala Lyme și a ei. În 2010, au existat rapoarte că pacienții cu CFS sunt adesea infectați cu un retrovirus numit XMRV. Acesta este un membru al unui grup de virusuri numite virusuri legate de leucemia murină ■IL\), despre care se știe că cauzează probleme neurologice la șoareci. Cu toate acestea, alte laboratoare nu au putut confirma acest lucru.

Ihe CDC a dezvoltat acum o definiție de diagnostic pentru CFS: o oboseală persistentă, inexplicabilă, care durează cel puțin 6 luni. De asemenea, pacientul trebuie să prezinte cel puțin patru simptome dintr-o listă, inclusiv durere în gât, ganglioni sensibili, dureri musculare, dureri în mai multe articulații, dureri de cap, somn neînviorător, stare de rău după exercițiu și tulburări de memorie pe termen scurt sau de concentrare. „Afecțiunea nu este neobișnuită în Statele Unite; prevalența; 0,52% la femei și 0,29% la bărbați, însumând aproximativ 00.000 până la 2,5 milioane de persoane.

Caz clinic rezolvat

Patricia este tratată cu antibiotice amfotericina B și rifampină. N./owlen sunt răspândite, dar infecția este rară.

Pentru infecție pot fi necesare până la 100 de amebe pe litru de apă. Infecția inaparentă nu este neobișnuită.

iar titrul scăzut de anticorpi al tatălui sugerează că are o infecție. Patricia este unul dintre cei mai puțin de 10 pacienți raportați că au supraviețuit meningoencefalitei amibiene primare. Patricia supraviețuiește datorită gândirii rapide a tehnicianului de laborator; infectia ei este diagnosticata devreme si este plasata imediat pe terapie antiarnebica.

639

Nu există un tratament aprobat pentru CFS, dar un medicament experimental, Ampligen, este testat. Este conceput pentru a stimula producția de interferoni antivirali.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

este Numiți o boală comună care poate fi asociată cu sindromul de oboseală cronică. 22-15*

* » »

I) bolile din Focus 22.3 rezumă principalele cauze ale bolilor microbiene care implică simptome neurologice și paralizie.

Schița de studiu

asterngMICROBIOLOGIE

Evaluați-vă înțelegerea cu chestionare, revizuire a microbilor și un capitol n ist-test la www.rnasteringmicrobiology.com.

Structura și funcția

Sistemul nervos (pag. 616-617)

„Sistemul central nered (SNC) este format din creier, care este protejat de oasele craniului, și măduva spinării, care este protejată de coloana vertebrală.

„Sistemul nervos periferic (SNP) este format din nervii care se ramifică din SNC.

SNC este acoperit de trei straturi de membrane numite meninge: dura mater, arahnoidă și pia inater. Lichidul cefalorahidian (LCR) circulă între arahnoidian și piater în spațiul subarahnoidian.

„Bariera hemato-encefalică împiedică, în mod normal, multe substanțe, inclusiv antibiotice, să intre în creier.

Microorganismele pot pătrunde în SNC prin traumatisme, de-a lungul nervilor periferici și prin fluxul sanguin și sistemul limfatic.

O infecție a meningelor se numește meningită. O infecție a creierului se numește encefalită.

Boli bacteriene ale nervilor

Sistem (pag. 617-626)

Meningita bacteriană (pag. 617-621)

Meningita poate fi cauzată de viruși, bacterii, ciuperci și protozoare.

Cele trei cauze majore ale meningitei bacteriene sunt Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae și Neisseria meningitidis.

Aproape 50 de alte specii de bacterii oportuniste pot provoca meningita.

H. influenzae face parte din microbiota normală a gâtului.

H. influenzae necesită factori sanguini pentru creștere; serotipurile se bazează pe capsule.

H. influenzae tip b este cea mai frecventă cauză de meningită la copiii sub 4 ani.

/. Este disponibil un vaccin conjugat îndreptat împotriva antigenului polizaharidic capsular.

N. meningitidis determină meningită meningococică. „Aceasta bacterie se găsește în gâtul purtătorilor sănătoși și se transmite prin aerosoli cu picături sau prin contact direct cu secrețiile.

— Probabil că bacteriile au acces la meninge prin fluxul sanguin. Bacteriile pot fi găsite în leucocite din LCR.

Simptomele se datorează endotoxinei. „Boala apare cel mai adesea la copiii mici.

Este disponibil vaccin polizaharidic capsular purificat împotriva serotipurilor A, C, Y și W-135.

S. pneumoniae se găsește frecvent în rinofaringe.

Copiii mici sunt cei mai susceptibili la meningita S. pneumoniae. Netratată, are o rată de mortalitate ridicată.

Este disponibil un vaccin conjugat.

Diagnosticul se bazează pe colorația Gram, culturi și teste serologice ale bacteriilor din LCR.

Cefalosporinele pot fi administrate înainte ca agentul patogen să fie identificat.

Listeria monocytogenes provoacă meningită la nou-născuți, imunodeprimați, femei însărcinate și pacienți cu cancer.

Dobândită prin ingestia de alimente contaminate, poate fi asimptomatică la adulții sănătoși.

L. monocytogenes poate traversa placenta si poate provoca avort spontan si nastere mortii.

Tetanos (p. 621-622)

Tetanusul este cauzat de o infecție localizată a unei plăgi cu Clostridium tetani.

C. tetani produce neurotoxina tetanospasmină, care provoacă simptomele tetanosului: spasme, contracția mușchilor care controlează maxilarul și moartea rezultată din spasme ale mușchilor respiratori.

C. tetani este un anaerob care va crește în răni adânci și necurate.

Imunitatea dobândită rezultă din imunizarea DTaP.

În urma unei răni, o persoană imunizată poate primi un rapel de toxoid tetanic. O persoană neimunizată poate primi imunoglobulină tetanosică (umană).

Debridarea (înlăturarea țesuturilor) și antibioticele pot fi utilizate pentru a controla infecția.

Botulism (p. 622-625)

Botulismul este cauzat de o exotoxină produsă de C. botulinum care crește în alimente.

Tipurile serologice de toxină botulină variază ca virulență; tipul A este cel mai virulent.

„Toxina este o neurotoxină care inhibă transmiterea impulsurilor nervoase.

Vederea încețoșată apare în 1 până la 2 zile; Paralizia tlaccid progresivă urmează timp de 1 până la 10 zile, care poate duce la deces din cauza insuficienței respiratorii* și cardiace.

C. botulinum nu va crește în alimente acide sau într-un mediu aerob.

Endosporii sunt uciși prin conservarea adecvată. Adăugarea de nitriți în alimente inhibă creșterea C. botulinum.

„Toxina este labilă la căldură și este distrusă prin fierbere (100°C) pentru

5 minute.

Botulismul infantil rezultă din creșterea C. botulinum în intestinele unui sugar.

Botulismul plăgii apare atunci când C. botulinum crește în rănile anaerobe.

Pentru diagnostic, șoarecii protejați cu antitoxină sunt inoculați cu toxină de la pacient sau alimente.

Lepra (p. 625-626)

Mycobacterium leprae provoacă lepră sau boala Hansen.

M. leprae nu a fost niciodată cultivat pe medii artificiale. Poate fi cultivat în armadillo și șoarece.

Forma tuberculoidă a bolii se caracterizează prin pierderea senzației la nivelul pielii înconjurate de noduli.

În forma lepromatoasă apar noduli diseminați și necroză tisulară.

Lepra nu este foarte contagioasă și se răspândește prin contact prelungit cu exsudatele.

Persoanele netratate mor adesea din cauza complicațiilor bacteriene secundare, cum ar fi tuberculoza.

Diagnosticul de laborator se bazează pe observațiile la tije cu gust acid la o biopsie de piele.

Pacienții cu lepră sunt tratați cu medicamente sulfonice.

Boli virale ale nervilor

Sistem (pag. 626-632)

Poliomielita (p. 626-628)

Simptomele poliomielitei sunt, de obicei, durere în gât și greață și ocazional paralizie (mai puțin de 1% din cazuri).

Poliovirusul se transmite prin ingestia de apă contaminată cu fecale.

Poliovirusul invadează mai întâi ganglionii limfatici ai gâtului și intestinului subțire. Pot urma viremia și implicarea măduvei spinării.

Diagnosticul se bazează pe izolarea virusului de fecale și secreții ale gâtului.

„Vaccinul Ihe Salk (un vaccin polio inactivat [IPV]) implică injectarea de virusuri inactivate cu formol și rapel la fiecare câțiva ani. Vaccinul Ihe Sabin (un vaccin oral antipolio [OPV]) conține trei tulpini vii, atenuate de poliovirus și este administrat pe cale orală.

Poliomielita este un bun candidat pentru eliminarea prin vaccinare.

Se fac distincții epidemologice între virusurile de tip sălbatic (WPV) și virusurile derivate din vaccin (VDPV).

Rabia (pag. 628-630)

Virusul rabiei (Lyssavirus) provoacă o encefalită acută, de obicei fatală, numită rabie.

Rabia poate fi contractată prin mușcătura unui animal turbat sau prin invazia prin piele. Virusul se înmulțește în mușchii scheletici și în țesutul conjunctiv.

Encefalita apare atunci când virusul se deplasează de-a lungul nervului periferic către GNS.

Simptomele rabiei includ spasme ale mușchilor gurii și gâtului, urmate de leziuni extinse ale creierului și măduvei spinării și deces.

Diagnosticul de laborator poate fi făcut prin teste DFA de salivă, ser și LCR sau frotiuri cerebrale.

Rezervoarele pentru rabie din Statele Unite includ sconcs, lilieci, vulpi și ratoni. Vitele domestice, câinii și pisicile se pot îmbolnăvi de șobolan - rozătoarele și iepurii se îmbolnăvesc rar de rabie.

Tratamentul post-expunere include administrarea de imunoglobuline umane antirabice (RIG) împreună cu multiple injecții intramusculare de vaccin.

Tratamentul de preexpunere constă în vaccinare.

Alte genotipuri de Lyssavirus provoacă boli asemănătoare rabiei.

Encefalita arbovirală (pag. 630-632)

Simptomele encefalitei sunt frisoane, dureri de cap, febră și, în cele din urmă, comă.

Multe tipuri de virusuri (numiți arbovirusuri) transmise de țânțari provoacă encefalită.

19jj Incidenţa encefalitei arbovirale creşte în lunile de vară, când ţânţarii sunt cei mai numeroşi.

Infecțiile arbovirale notificabile sunt encefalita ecvină de est (EEE), encefalita ecvină de vest (WEE), encefalita St. Louis (LES), encefalita din California (QE) și virusul West Nile (WNV).

Diagnosticul se bazează pe teste serologice.

Controlul vectorului țânțarilor este cel mai eficient mod de a controla encefalita.

Ungal Boala Nervosului

Sistem (pag. 632-633)

ryptococcus neoformans meningita

Criptococoză) (pag. 632-633)

(ryptoi oc« us spp. sunt ciuperci încapsulate asemănătoare drojdiei care provoacă criptococoza.

Boala se poate contracta prin inhalarea excrementelor uscate de porumbei sau de pui infectate.

Boala începe ca o infecție pulmonară și se poate răspândi la creier și meninge.

Indivizii imunodeprimați sunt cei mai susceptibili la criptococoză.

1 diagnosticul se bazează pe testele de aglutinare cu latex pentru antigenele criptococice în ser sau LCR.

Bolile protozoare ale nervilor

Sistem (pag. 633 635)

Tripanosomiaza africană (pag. 633)

Tripanosomiaza africană este cauzată de protozoarele Trypanosoma brucei-gambiense și Tb rhodesiense și se transmite prin mușcătura muștei tsetse. "

Întrebări de studiu

răspunsurile la întrebările de revizuire și alegere multiplă pot fi găsite accesând fila Răspunsuri din spatele manualului.

Recenzie

Dacă Clostridium tetani este relativ sensibil la penicilină, de ce penicilina nu vindecă tetanosul?

Ce tratament se folosește împotriva tetanosului în următoarele condiții?

înainte ca o persoană să sufere o rană de puncție profundă

după ce o persoană suferă o rană de puncție profundă

De ce se folosește următoarea descriere pentru rănile care sunt susceptibile la infecția cu C. tetani: .. Plăgi de puncție profundă curățate necorespunzător... cele cu sângerare mică sau deloc...”?

Furnizați următoarele informații despre poliomielita: etiologie, modalitate de transmitere, simptome, prevenire. De ce vaccinurile Salk și Sabin nu sunt considerate tratamente pentru poliomielita?

„Boala afectează sistemul nervos al gazdei umane, provocând letargie și eventual comă. Se numește în mod obișnuit boala somnului.

Dezvoltarea vaccinului este împiedicată de capacitatea protozoarelor de a-și schimba antigenele de suprafață.

Meningoencefalita amebiană pp. 633-635)

Encefalita cauzată de protozoarul Naegleria fowleri este aproape întotdeauna fatală.

Encefalita amibiană granulomatoasă, cauzată de Acanthamoeba spp. iar Balamuthia niandrillaris, este o boală cronică.

Boli ale sistemului nervos cauzate

de Prions (p. 636-637)

Prionii sunt proteine autoreplicabile fără acid nucleic detectabil.

1 boli ale SNC care progresează lent și provoacă degenerare spongiformă sunt cauzate de prioni.

I Encefalopatiile spongiforme ranmisibile sunt cauzate de prioni care sunt transferabili de la un animal la altul.

Boala Creutzfeldt Jakob și kuru sunt boli umane asemănătoare cu scrapie. Ele se transmit între oameni.

Boală cauzată de neidentificat

Agenți (pag. 638-639)

Sindromul de oboseală cronică (pag. 638-639)

(sindromul de oboseală cronică (SFC) poate fi declanșat de o infecție microbiană.

Completați următorul tabel:

Cauzal

Agent de susceptibil

Tratamentul de transmitere a meningitei populației

N. meningitidis

H. influenzae

S. pneumoniae

L. monocytogenes

C. neoformans

Completați următorul tabel.

bolii Simptome de transmitere Tratament

Arboviral- /

encefalită

african

tripanosomiaza

Botulism

Lepră

influenzae, C. tetani, toxină botulină, M. leprae, poliovirus, Lyssavirus, arbovirusuri și Acanthamoeba.

Descrieți procedurile de tratare a rabiei după expunere. Descrieți procedurile pentru prevenirea rabiei înainte de expunere. Care este motivul diferențelor dintre proceduri?

Furnizați dovezi că boala Creutzfeldt-Jakob este cauzată de un agent transmisibil.

Acest organism provoacă meningită și se transmite în principal prin* inhalarea excrementelor de păsări uscate și contaminate. Infecțiile sunt tratate cu amfotericină B și flucitozină.

Alegere Multiplă

Care dintre următoarele este fals7.

Numai* rănile înțepate de unghiile ruginite duc la tetanos.

Rabia se găsește rar la rozătoare (de exemplu, șobolani, șoareci).

Poliomielita se transmite pe cale fecal-oral.

Encefalita arbovirală este destul de comună în Statele Unite.

Toate cele de mai sus sunt adevărate.

Care dintre următoarele nu are rezervor sau vector animal?

listerioza

criptococoza

meningoencefalita amibiană

rabie

tripanosomiaza africană

O fetiță de 12 ani internată în spital pentru sindromul Guillain-Barre a avut un istoric de 4 zile* de dureri de cap, amețeli, febră, dureri în gât și slăbiciune a picioarelor. Crizele au început 2 săptămâni mai târziu. Culturile bacteriene au fost negative. Ea a murit la 3 săptămâni de la spitalizare. O autopsie a evidențiat incluziuni în celulele creierului care au rezultat pozitiv la un test de imunofluoresență. Probabil că a avut

rabie. d. tetanos.

boala Creutzfeldt-Jakob. e. lepră.

botulismul.

După ce a primit un transplant de cornee, o femeie a dezvoltat demență și pierderea funcției motorii; a devenit apoi comatoasă și a murit. Culturile au fost negative. Testele serologice au fost negative. Autopsia a relevat degenerarea spongiformă a creierului ei. Cel mai probabil* a avut

rabie. d. tetanos.

boala Creutzfeldt-Jakob. e. lepră.

botulismul.

Endotoxina este responsabilă pentru simptomele cauzate de* care dintre următoarele organisme?

iV. meningitidis

S. pyogenes

L. monocytogenes

C. tetani

C. botulinum

Incidenta crescuta a encefalitei in lunile de vara se datoreaza

maturizarea virusurilor.

temperatură crescută.

prezența țânțarilor adulți.

o populație crescută de păsări.

o populație crescută de cai.

Asociați următoarele opțiuni cu enunțurile de la întrebările 7 și 8:

o. anticorpi antirabici b. HDVC

Oferă protecție de cea mai lungă durată.

Folosit pentru imunizarea pasivă.

Utilizați următoarele opțiuni pentru a răspunde la întrebările 9 și 10:

Criptococul

Haemophilus

Listeria

Naegleria

Neisseria

Examenul microscopic al lichidului cefalorahidian evidențiază baghete gram pozitive.

Examinarea microscopică a lichidului cefalorahidian de la o persoană care spală ferestrele unei clădiri dintr-un oraș mare dezvăluie celule ovoide.

Gândire critică

Majoritatea dintre noi ni s-a spus că un cui ruginit provoacă tetanos. Care crezi că este originea acestui adagiu?

OPV nu mai este utilizat pentru vaccinarea de rutină. Furnizați justificarea acestei politici.

Aplicații clinice

Un copil de 1 an era letargic și avea febră. Când a fost internat în spital, a avut multiple abcese cerebrale cu cocobacili gram negativi. Identificați* boala, etiologia și tratamentul.

Un manipulator de păsări în vârstă de 40 de ani a fost internat la spital cu dureri la maxilarul superior, pierderea progresivă a vederii și disfuncția vezicii urinare. Era bine cu 2 luni mai devreme. În câteva săptămâni și-a pierdut reflexele la nivelul extremităților inferioare și ulterior a murit. Examinarea CSE a arătat limfocite. Ce etiologie* bănuiți? Ce informații suplimentare aveți nevoie?

Un copil normal a luat în greutate în mod corespunzător timp de 12 săptămâni. — Când a încetat să se hrănească. Timpanul drept era inflamat, avea gâtul rigid, iar temperatura ei era de 40°C. Examinarea CSE a evidențiat cocobacili Gram negativi. Identificați boala și tratamentul.

Boli microbiene ale sistemului cardiovascular și limfatic

T

Sistemul cardiovascular este format din inimă, sânge și vase de sânge. Sistemul limfatic este format din limfa, vasele limfatice, ganglionii limfatici și organele limfoide, cum ar fi amigdalele, apendicele, splina și timusul.

I fluidele din ambele sisteme circulă în tot corpul, contactând intim multe țesuturi și organe. Fiziologic, sângele și limfa distribuie nutrienții și oxigenul către țesuturile corpului și transportă deșeurile. Cu toate acestea, aceleași calități fac din sistemele cardiovasculare și limfatice vehicule pentru răspândirea agenților patogeni care intră în circulația lor atunci când o mușcătură de insectă, un ac sau o rană pătrunde în piele. Din acest motiv, multe dintre sistemele defensive înnăscute ale corpului se găsesc în sânge și limfă. Celulele fagocitare circulante sunt deosebit de importante; acestea sunt, de asemenea, în locații fixe, cum ar fi ganglionii limfatici și splina, sângele este o parte importantă a sistemului nostru imunitar adaptativ; anticorpii și celulele specializate circulă pentru a intercepta agenții patogeni introduși în sânge. Ocazional, sistemele defensive găsite în sânge sunt totuși copleșite, iar agenții patogeni proliferează exploziv cu rezultate dezastruoase. Virusul febrei dengue (prezentat în fotografie) crește în macrofagele sistemului imunitar. Febra dengue este descrisă în Cazul Clinic din acest capitol.

Structura și funcția sistemului cardiovascular și limfatic

OBIECTIVUL ÎNVĂȚĂRII

23-1 Identificați rolul sistemelor cardiovascular și limfatic în răspândirea și eliminarea infecțiilor.

Centrul sistemului cardiovascular este inima (Figura 23.1). Funcția sistemului cardiovascular este de a circula sângele prin țesuturile corpului, astfel încât să poată livra anumite substanțe celulelor și să elimine alte substanțe din ele.

Sângele este un amestec de elemente formate și un lichid numit plasmă sanguină (vezi căsuța din capitolul 16, pagina 672). Sistemul limfatic este o parte esențială a circulației sângelui (Figura 23.2). Pe măsură ce sângele circulă, o parte din plasmă de sânge se filtrează din capilarele sanguine în spații dintre celulele țesuturilor numite spații interstițiale. Lichidul circulant se numește lichid interstițial. Vasele limfatice microscopice care înconjoară celulele tisulare se numesc capilare limfatice. Pe măsură ce lichidul interstițial se mișcă în jurul celulelor țesuturilor, este preluat de capilarele limfatice; lichidul se numeste atunci limfa.

Deoarece capilarele limfatice sunt foarte permeabile, ele captează cu ușurință microorganismele sau produsele lor. Din capilarele limfatice,

Vena cavă superioară (vena superioară principală).

Plămân

Capilare în plămâni

Vena cavă inferioară (vena inferioară principală)

Ficat

Intestin

Aortă

(artera mamară)

-n

inima

Splină

Stomac

Rinichi

Capilare în intestine

Caz clinic: țânțar accident

Katie Tanaka, o tânără de 34 de ani, în mod normal sănătoasă, tocmai s-a întors la Rochester, New York, dintr-o călătorie de o săptămână la Key West, Florida. Deși Katie știe că ar trebui să fie puțin obosită după călătoria lungă, este surprinsă să se simtă atât de dezamăgită la o zi după ce ajunge acasă. Katie face o programare la medicul ei primar în acea după-amiază, când face febră, dureri de cap și frisoane. Medicul ei ordonă o analiză de

urină; rezultatele dezvăluie prezența bacteriilor și a celulelor roșii din sânge în urină. Medicul lui Katie îi diagnostichează cu tract urinar, infecție și îi prescrie antibiotice.

Două zile mai târziu, Katie se întoarce la medicul ei de îngrijire primară „cu o durere de cap care se agravează, durere în partea din spate a ochiului agravată de mișcarea ochilor și plângeri de senzație de amețeală, deși febra i s-a dispărut. Katie este alertă și orientată, dar are un disconfort substanțial din cauza durerii de cap. Când i se cere să închidă ochii și să stea cu picioarele împreună (atingându-se), Katie începe să se legăne, ceea ce este un posibil indicator al unei leziuni cerebrale.

Ce infecții sunt posibile? Citiți mai departe pentru a afla.

Figura 23.1 Sistemul cardiovascular uman și structurile aferente. Detaliile circulației către cap și extremități nu sunt prezentate în această diagramă simplificată. Sângele circulă de la inimă prin sistemul arterial (roșu) către capilarele (violet) din plămâni și alte părți ale corpului. Din aceste capilare, sângele se întoarce prin sistemul venos (albastru) către inimă.

21 Cum poate o infecție focală să devină sistemică?

limfa este transportată în vase limfatice mai mari numite limfatice, care conțin valve care mențin limfa în mișcare spre inimă. În cele din urmă, toată limfa este returnată în sânge chiar înainte ca sângele să intre în inimă. Ca urmare a acestei circulații, proteinele și lichidele care s-au filtrat din plasmă sunt returnate în sânge.

În diferite puncte ale sistemului limfatic se află structuri ovale numite ganglioni limfatici (corpi în formă de fasole cu dimensiuni variind de la câțiva milimetri până la 2 cm), prin care curge limfa. (De asemenea, vezi Figura 16.5, pagina 459.) În ganglionii limfatici sunt fixate macrofage care ajută la curățarea limfei de microorganismele infecțioase. Uneori, ganglionii limfatici înșiși se infectează și devin vizibil umflați și sensibili; ganglionii limfatici umflați se numesc bubon (vezi Figura 23.11, pagina 657).

Supapă pentru a preveni refluxul

Limfa Capilare sanguine capilare

Lichidul interstițial.

La sistemul limfatic

La sistemul limfatic

Celulele tisulare

Venule

La inimă

Din suflet

(b) Ganglion limfatic 1

Arteriola

Limfocite și macrofage

Din sistemul capilar limfatic

(a) Sistemul capilar în plămâni

Figura 23.2 Relația dintre sistemele cardiovascular și limfatic, (a) Din capilarele sanguine, o parte din plasmă sanguină se filtrează în țesutul înconjurător și intră în apilarele limfatice. fluidul, numit acum limfa, revine la inimă prin sistemul circulator limfatic (verde), care canalizează limfa către o venă, (b) Toată limfa care se întoarce la inimă trebuie să treacă prin cel puțin un ganglion limfatic. (Consultați și Figura 16.5, pagina 459.)

Care este rolul sistemului limfatic în apărarea împotriva infecțiilor?

Ganglionii limfatici sunt, de asemenea, o componentă importantă a sistemului imunitar al organismului. Microbii străini care intră în ganglionii limfatici măsoară două tipuri de limfocite: celulele B, care sunt stimulate să devină celule plasmatice care produc anticorpi umorali; și celule, care apoi se diferențiază în celule T efectoare care sunt esențiale pentru sistemul imunitar mediat de celule.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

De ce este sistemul limfatic atât de valoros pentru funcționarea sistemului imunitar? 23-1

Boli bacteriene ale sistemului cardiovascular și limfatic

OBIECTIVE DE ÎNVĂȚARE

23-2 Enumerați semnele și simptomele sepsisului și explicați importanța infecțiilor care se dezvoltă în șoc septic.

23-3 Diferențiază sepsisul gram-negativ, sepsisul gram-pozitiv și sepsisul puerperal.

23 -4 Descrieți epidemiologiile endocarditei și febrei reumatice.

23-5 Descrieți epidemiologia tularemiei.

23-6 Descrieți epidemiologia brucelozei.

23-7 Descrieți epidemiologia antraxului.

23 8 Descrieți epidemiologia gangrenei gazoase.

23-9 Enumerați trei agenți patogeni care se transmit prin mușcături și zgârieturi de animale.

23-10 Comparați și comparați agenții cauzali, vectorii, rezervoarele, simptomele, tratamentele și măsurile preventive pentru ciumă, boala Lyme și febra locală a Munților Stâncoși.

23-11 Identificați vectorul, etiologia și simptomele a cinci boli transmise de căpușe.

23-12 Descrieți epidemiologiile tifosului epidemic, tifosului murin endemic și febrei pete.

Odată ce bacteriile au acces la sânge, ele devin larg răspândite. În unele cazuri, ele sunt, de asemenea, capabile să se reproducă rapid.

Fgure23.3 Limfangita, un semn de sepsis. Pe măsură ce infecția se răspândește de la locul său original de-a lungul vaselor limfatice, pereții inflamați ai vaselor devin vizibili ca dungi roșii.

•1 De ce dâra roșie se termină uneori la un anumit punct?

Sepsis și șoc septic

Deși sângele este în mod normal steril, un număr moderat de microorganisme pot pătrunde în fluxul sanguin fără a provoca rău. În condițiile spitalicești, sângele este frecvent contaminat ca urmare a procedurilor invazive, cum ar fi introducerea de catetere și tuburi de alimentare intravenoasă. Sângele și limfa conțin numeroase celule fagocitare defensive. De asemenea, sângele are un conținut scăzut de fier disponibil, care este o cerință pentru creșterea bacteriilor. Cu toate acestea, dacă apărarea sistemului cardiovascular și limfatic eșuează, microbii pot prolifera în sânge. O boală acută care este asociată cu prezența și persistența microorganismelor patogene sau a toxinelor acestora în sânge se numește septicemie. Un termen similar care nu este echivalat din punct de vedere medical cu septicemia este sepsis, deși există tendința de a le folosi interschimbabil. Sepsisul este definit ca un sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS) cauzat de un focar de infecție care eliberează mediatori ai inflamației în fluxul sanguin. Locul infecției în sine nu este neapărat fluxul sanguin, iar în aproximativ jumătate din cazuri nu pot fi găsiți microbi în sânge. Ihe SIRS trebuie să prezinte cel puțin două dintr-un set de afecțiuni definite: febră, frecvență cardiacă sau respiratorie rapidă și un număr mare de globule albe. Dacă bacteriile infecțioase determină liza celulelor roșii din sânge, eliberarea de hemoglobină care conține fier poate duce la creșterea microbiană accelerată. Sepsisul și septicemia sunt adesea însoțite de apariția limfangitei, a vaselor limfatice inflamate vizibile sub formă de dungi roșii sub piele, care trec de-a lungul brațului sau piciorului de la locul infecției (Figura 23.3).

Dacă apărarea organismului nu controlează rapid infecția și SIRS rezultat, rezultatele sunt progresive și frecvent fatale. „Primul stadiu al acestei progresii este sepsisul. „Aici există dovezi de infecție și un răspuns inflamator al organismului cauzat de eliberarea și circulația citokinelor. „Cele mai evidente semne și simptome sunt febra, frisoanele și respirația accelerată și ritmul cardiac. Când sepsisul are ca rezultat o scădere a tensiunii arteriale (șoc) și disfuncția a cel puțin unui organ, se consideră a fi sepsis sever. Odată ce organele

încep să cedeze, rata mortalității devine foarte mare. O etapă finală, când tensiunea arterială scăzută nu mai poate fi controlată prin adăugarea de lichide, este șocul septic.

Sepsis Gram-negativ

Șocul septic este cel mai probabil să fie cauzat de bacterii gram-negative. Amintiți-vă că pereții celulari ai multor bacterii gram-negative (LPS; vezi pagina 86) conțin endotoxine care sunt eliberate la liza celulei. „Aceste endotoxine pot provoca o scădere severă a tensiunii arteriale cu semnele și simptomele asociate. Șocul septic este adesea numit cu denumiri alternative sepsis gram-negativ sau șoc endotoxic. Mai puțin de o milioneme dintr-un miligram de endotoxină este suficientă pentru a provoca simptomele. Aproximativ 750.000 de cazuri de șoc septic apar în fiecare an în Statele Unite; cel puțin 225.000 sunt fatale.

Un tratament eficient pentru sepsis sever și șoc septic a fost o prioritate medicală de mulți ani. Simptomele precoce ale sepsisului sunt relativ nespecifice și nu sunt deosebit de alarmante. Prin urmare, tratamentele cu antibiotice care l-ar putea opri atunci nu sunt adesea administrate. Progresia spre stadiile letale este rapidă și, în general, imposibil de tratat eficient. Apoi, administrarea de antibiotice poate chiar agrava starea determinând liza unui număr mare de bacterii care apoi eliberează mai multe endotoxine.

În plus față de antibiotice, tratamentul șocului septic implică încercări de neutralizare a componentelor LPS și citokinele care cauzează inflamații. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat un medicament, drotrecogin alfa (Xigris), care este primul care reduce rata mortalității cazurilor de sepsis. „Acest medicament este ■ o versiune modificată genetic a proteinei C activate umane—i anticoagulant natural găsit la niveluri reduse în cazuri de sepsis sever și șoc septic (a nu fi confundat cu proteina C reactivă). „Medicamentul reduce coagularea, care este un factor în organ: deteriorarea. Xigris nu este glonțul magic căutat pentru tratarea sepsisului: este descurajator de scump și de eficient doar în câteva cazuri. Cu toate acestea, este de așteptat să fie prescris pe scară largă pentru tratamentul sepsisului gram negativ și al meningitei meningococice (vezi pagina 618).

Sepsis Gram-pozitiv

Bacteriile Gram-pozitive sunt acum cea mai frecventă cauză de sepsis. Atât stafilococii, cât și streptococii produc exotoxine puternice care provoacă sindromul de șoc toxic, o toxemie discutată în (Jiapter 21 (pagina 594). „Utilizarea frecventă a procedurilor invazive în spitale permite bacteriilor gram-pozitive să intre în fluxul sanguin. Infecțiile nosocomiale sunt un risc deosebit pentru pacienții care suferă de boli regulate.” ■ componentele care duc la şoc septic în sepsis gram pozitiv r<necunoscute cu certitudine sunt diverse fracţiuni ale peretelui celular gram-pozitiv sau chiar ADN-ul bacterian.

Un grup deosebit de important al bacteriilor gram-pozitive sunt enterococii, care sunt responsabili de multe infecții nosocomiale. Enterococii sunt locuitori ai colonului uman și contaminează frecvent pielea. Odată considerate relativ inofensive, două specii în special,

Enterococcus faecium și Enterococcus faecalils; sunt acum recunoscute drept cauze principale ale infecțiilor nosocomiale ale rănilor și ale tractului urinar. Enterococii au o rezistență naturală la penicilină și au dobândit rapid rezistență la alte antibiotice. Ceea ce le-a transformat într-o urgență medicală este apariția unor tulpini rezistente la vancomicină. Vancomicina (vezi pagina 569) a fost adesea singurul antibiotic rămas la care aceste bacterii, în special E. faecium, erau încă sensibile. Dintre izolatele de E. faecium din infecțiile nosocomiale ale fluxului sanguin, aproape 90% sunt acum rezistente.

Până în acest punct, discuția noastră despre streptococi s-a concentrat pe grupul serologic A. Există o conștientizare emergentă a streptococilor de grup B (GBS) și a enterococilor. 5. agalactiae ă gal-act-ei) este singurul GBS și este cea mai frecventă cauză de sepsis neonatal care pune viața în pericol. „Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) recomandă ca femeile însărcinate să fie testate pentru GBS vaginal și ca femeilor cu GBS să li se ofere antibiotice în timpul travaliului.

Sepsis puerperal

sepsisul uerperal, numit și febră puerperală și nașterea vreodată, este o infecție nosocomială. Începe ca o infecție a uterului ca urmare a nașterii sau a avortului. Streptococcus pyogenes, un streptococ beta hemolitic din grupa A, este cauza cea mai frecventă, deși alte organisme pot provoca infecții de acest tip.

Sepsisul puerperal progresează de la o infecție a uterului la o infecție a cavității abdominale (peritonită) și în multe cazuri la sepsis. Într-un spital din Paris între 1861 și 1864, dintre cele 9886 de femei care au născut, 1226 (12%) au murit din cauza unor astfel de infecții. Aceste decese au fost în mare parte inutile. Cu aproximativ 20 de ani înainte, Oliver Wendell Holmes din Statele Unite și Ignaz Semmelweis din Austria au demonstrat în mod clar că boala se transmitea prin mâinile și instrumentele moașelor sau ale medicilor curenți și că dezinfectarea mâinilor și instrumentelor ar putea preveni o astfel de transmitere. Antibioticele, în special penicilina, și practicile moderne de igienă au făcut acum sepsisul puerperal din S. pyogenes o complicație neobișnuită a nașterii.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Care sunt două dintre condițiile care definesc sindromul de răspuns inflamator sistemic al sepsisului? 23-2

Endotoxinele care provoacă sepsis sunt de la bacterii gram pozitive sau gram negative? 23-3

la endocardita bacteriană subacută?

Infecții bacteriene ale inimii

Peretele inimii este format din trei straturi. Stratul interior, numit endocard, acoperă mușchiul inimii și acoperă valvele. O inflamație a endocardului se numește endocardită.

Un tip de endocardită bacteriană, endocardita bacteriană subacută (numită astfel deoarece se dezvoltă lent; Figura 23.4), este caracterizată prin febră, slăbiciune generală și suflu cardiac. Este de obicei cauzată de streptococi alfa hemolitici, cum sunt obișnuiți în cavitatea bucală, deși sunt adesea implicați enterococii sau stafilococii. Afecțiunea apare probabil dintr-un focar de infecție în altă parte a corpului, cum ar fi în dinți sau amigdale. Microorganismele sunt eliberate prin extracții dentare sau prin amigdalectomii, intră în sânge și își găsesc drumul către inimă. O sursă mai exotică de infecții care au dus la cazuri de endocardită a fost piercing-ul, în special a nasului, limbii și chiar mameloanelor. În mod normal, astfel de bacterii ar fi eliminate rapid din sânge prin mecanismele defensive ale organismului. Cu toate acestea, la persoanele ale căror valve cardiace sunt anormale, fie din cauza unor defecte cardiace congenitale, fie din cauza unor boli precum febra reumatică și sifilisul, bacteriile se încadrează în leziunile preexistente. În interiorul leziunilor, bacteriile se înmulțesc și devin prinse

Figura 23.5 Un nodul cauzat de febră reumatică. Febra reumatică a fost numită, parțial, din cauza nodulilor subcutanați caracteristici care apar la nivelul articulațiilor, așa cum se arată în cotul acestui pacient. Infecția cu streptococi beta-hemolitici de grup A duce uneori la această complicație autoimună.

Este reumatisma o infecție bacteriană?

în cheaguri de sânge care îi protejează de fagocite și anticorpi. Pe măsură ce înmulțirea progresează și cheagul devine mai mare, bucăți de cheag se desprind și pot bloca vasele de sânge sau se pot depune în rinichi. În timp, funcția valvelor cardiace este afectată. Lăsată netratată cu antibiotice adecvate, endocardita bacteriană subacută este fatală în câteva luni.

Un tip de endocardită bacteriană mai rapid progresivă este endocardita bacteriană acută, care este de obicei cauzată de Staphylococcus aureus. „Organismele își găsesc drumul de la locul inițial al infecției către valvele cardiace normale sau anormale; distrugerea rapidă a valvelor cardiace este frecvent fatală în câteva zile sau săptămâni dacă nu este tratată. Streptococii pot provoca, de asemenea, pericardită, inflamația sacului din jurul inimii (pericardul).

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

este Ce proceduri medicale sunt de obicei cauza endocarditei? 23-4*

Febră reumatică

Infecțiile streptococice, cum ar fi cele cauzate de Streptococcus pyogenes, duc uneori la febră reumatică, care este în general considerată o complicație autoimună. Apare în principal la persoanele cu vârsta cuprinsă între 4 și 18 ani și deseori urmează unui episod de durere în gât streptococică. „Boala este de obicei exprimată mai întâi ca o perioadă scurtă

de artrită și febră. Nodulii subcutanați la nivelul articulațiilor însoțesc adesea acest stadiu (Figura 23.5). La aproximativ jumătate dintre persoanele afectate, o inflamație a inimii, probabil dintr-o reacție imună greșită direcționată împotriva proteinei M streptococice, dăunează valvelor. Reinfecția cu streptococi reînnoiește atacul imunitar. Deteriorarea valvelor cardiace poate fi suficient de gravă pentru a duce la o eventuală eșec și moarte.

La începutul secolului al XX-lea, febra reumatică a ucis mai mulți copii de vârstă școlară în Statele Unite decât toate celelalte boli la un loc. „Incidența a scăzut constant în țările dezvoltate până la punctul de a deveni rară chiar înainte de introducerea medicamentelor antimicrobiene eficiente în anii 1930 și 1940. Mulți medici tineri nu au văzut niciodată un caz de boală, dar în mare parte din lumea subdezvoltată, aceasta rămâne principala cauză a bolilor de inimă la tineri. „Se crede că scăderea febrei reumatice în Statele Unite se datorează unei anumite pierderi a virulenței streptococilor în circulație. Cu toate acestea, din anii 1980 au existat câteva focare localizate de febră reumatică în Statele Unite, care au fost legate de anumite serotipuri de proteine M. „Aceste serotipuri au fost răspândite în timpul epidemilor mult mai timpurii de febră reumatică, dar aproape dispăruseră din circulație. Oamenii care au avut un episod de febră reumatică sunt expuși riscului de leziuni imunologice reînnoite cu dureri în gât streptococice repetate. „Bacterii au rămas sensibile la penicilină, iar pacienții cu risc deosebit, cum ar fi aceștia, primesc adesea o injecție preventivă lunară de penicilină G benzatină cu acțiune prelungită.

Aproximativ 10% dintre persoanele cu febră reumatică dezvoltă coreea lui Sydenham, o complicație neobișnuită cunoscută în Evul Mediu sub numele de dansul Sfântului Vitus. La câteva luni după un episod de febră reumatică, pacientul (mult mai probabil să fie o fată decât un băiat) prezintă mișcări involuntare și fără scop în timpul orelor de veghe. Ocazional, sedarea este necesară pentru a preveni auto-rănirea prin agitarea brațelor și picioarelor. Starea dispare după câteva luni.

Sepsisul și infecțiile inimii sunt rezumate în Diseases in Focus 23.1.

Tularemie

Tularemia este un exemplu de boală zoonotică, adică o boală transmisă prin contactul cu animalele infectate, cei mai des întâlniți iepuri și veverițe de pământ. „Numele provine din 1 ular County, California, unde boala a fost observată inițial la veverițele de pământ în 1911. Agentul patogen este Franctselld tuldrens, un mic bacil gram negativ. Poate pătrunde în oameni pe mai multe căi. Cel mai frecvent este pătrunderea pielii la o abraziune minimă, unde se creează un ulcer la nivelul locului. Aproximativ o săptămână o infecție, ganglionii limfatici regionali se măresc; multe vor conti- buzunare de puroi. (Vezi caseta de la pagina 651.) Bacteria se poate multiplica în macrofage – de o mie de ori. iMortalitatea este în mod normal mai mică de 3%. Dacă nu este conținută, proliferarea E tularensis poate duce la sepsis și infectarea mai multor organe.

Aproape 90% din cazurile din Statele Unite sunt legate de contactul cu iepurii, iar boala este adesea cunoscută la nivel local sub numele de febră a iepurilor. Tularemia este, de asemenea, transmisă în unele zone de căpușe și insecte și este cunoscută acolo sub numele de febra muștei cerbului. Infecția respiratorie, de obicei prin praf contaminat cu urină sau fecale de animale infectate, poate provoca o pneumonie acută cu o rată a mortalității care depășește 30%. „Doza infecțioasă este foarte mică, iar manipularea acestui organism necesită proceduri de nivel 3 de biosecuritate (vezi pagina 165).

Infecții din rezervoare umane

Diagnosticul diferențial este procesul de identificare a unei boli dintr-o listă de boli posibile care „informațiile derivate din examinarea unui pacient". Un diagnostic diferențial este important pentru . furnizarea tratamentului inițial și pentru teste de laborator. Microorganismele care circulă în sânge pot reflecta o infecție gravă, necontrolată. De exemplu, o femeie de 27 de ani are febră și tuse timp de 5 zile. Este internată în spital când tensiunea arterială scade. În ciuda consumului agresiv de lichide și a dozelor masive de antibiotice, ea moare la 5 ore după spitalizare. Din sângele ei sunt izolați cocii catalaze-negativi și gram-pozitivi. Utilizați tabelul de mai jos pentru a oferi un diagnostic diferențial și pentru a identifica infecțiile care ar putea provoca aceste simptome. Pentru soluție, accesați www.masteringrnicrobiology.com.

La un moment dat, atât de puține cazuri de tularemie (mai puțin de 200) au fost înregistrate anual în Statele Unite, încât a fost eliminată de pe lista bolilor notificabile la nivel național, însă îngrijorarea că ar putea fi folosită ca armă biologică a condus recent la reintroducerea acesteia pe listă. Figura 23.6 ilustrează distribuția geografică a tularemiei în Statele Unite. De asemenea, se găsește în întreaga lume în multe zone din emisfera nordică.

„Locația intracelulară a bacteriei este o problemă în chimioterapie. Antibioticele precum tetraciclina, administrate timp de 10 până la 15 zile, sunt un tratament eficient.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Ce animale sunt cel mai frecvent rezervor pentru tularemie? 23 -5

Bruceloză (febră ondulantă)

Cu peste 500.000 de noi cazuri umane anual, bruceloza este cea mai comună zoonoză bacteriană din lume. Orientul Mijlociu este o zonă endemică, iar mai multe țări din regiune

înregistrează cea mai mare incidență a bolii din lume. Este răspândită în jurul Mării Mediterane și în sud-estul Europei, Asia, America Latină și Caraibe. De asemenea, este important din punct de vedere economic

Figura 23.6 Cazuri de tularemie în Statele Unite (2000-2008).

Au fost 1133 cazuri pentru care a fost raportat un județ de reședință. Fiecare punct reprezintă un caz.

Sursa: CDC, 2010.

£1 Ce zonă care raportează tularemia este cea mai apropiată de tine?

ca o boală a animalelor din lumea în curs de dezvoltare. Cazurile umane de bruceloză nu sunt de obicei fatale, dar boala tinde să persistă în sistemul reticuloendotelial (vezi pagina 460), unde bacteriile se sustrag apărării gazdei; sunt îndeosebi abili în a evita celulele fagocitare. „Abilitatea lui permite supraviețuirea și replicarea pe termen lung. „Boala devine adesea cronică și este capabilă să afecteze orice sistem de organe.

Bacteriile Brucella sunt tije cocoide mici, aerobe, gram-negative. În timpul manipulării în laborator, ele devin ușor în aer și sunt considerate periculoase de manipulat. De fapt, ei sunt considerați un potențial agent al bioterorismului. Există trei specii de bacterii Brucella care prezintă cel mai mare interes. Brucella abortus (brii-sel'ă ă-bor'tus) se găsește în principal la bovine, dar infectează și cămile, zimbri și alte câteva animale. Brucella suis (sii'is) este o specie care infectează mai ales porcinele, dar se știe că infectează bovinele atunci când acestea sunt ținute în contact cu efectivele de porci. Lucrătorii din abator (abator) care vin în contact cu carcasele de porc sunt expuși riscului de bruceloză de la această specie. Cel mai grav agent patogen și cauza majorității cazurilor umane este Brucella melitensis (me-li-ten'sis). „Specia lui se găsește cel mai frecvent astăzi la capre și oi.

În prezent, cele mai multe cazuri de bruceloză sunt cauzate de B. melitetisis, predominant în rândul membrilor hispanici ai populației. Boala este endemică în Mexic și este adesea importată în Statele Unite în produse alimentare nepasteurizate, cum ar fi brânza moale mexicană făcută din lapte de capră.

Perioada de incubație este de obicei de 1 până la 3 săptămâni, dar poate fi mult mai lungă. Simptomele brucelozei au un spectru larg, în funcție de stadiul bolii și de organele afectate. De obicei, acestea includ febră (de multe ori în creștere și scădere, ceea ce a dat bolii un nume alternativ de febră ondulată), stare de rău, transpirații nocturne și dureri musculare. Deși sunt disponibile mai multe teste serologice, este încă nevoie de un test de diagnostic definitiv. „Dovada finală de diagnostic este izolarea Brucella de sângele sau țesutul pacientului. Deoarece boala nu este obișnuită, diagnosticul trebuie să înceapă adesea cu interviuri cu pacienții care sugerează un contact în zone endemice ale bolii.

Terapia cu antibiotice este posibilă, iar bacteriile nu au demonstrat dezvoltarea rezistenței. Cu toate acestea, tratamentul trebuie să fie pe termen foarte lung, de obicei cel puțin 6 săptămâni, și implică o combinație de cel puțin două antibiotice.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

/X Ce grup etnic din Statele Unite este cel mai frecvent afectat de bruceloză și de ce? 23-6

Antrax

În 1877, Robert Koch a izolat Bacillus anthracis, bacteria care provoacă antraxul la animale. Bacilul formator de endospori este un microorganism mare, aerob, gram-pozitiv, care aparent este capabil să crească lent în tipuri de sol cu condiții specifice de umiditate. „Endosporii au supraviețuit în teste în sol timp de până la 60 de ani. „Boala afectează în primul rând animalele care pasc, precum bovinele și oile. Endosporii de B. anthracis sunt ingerați împreună cu ierburile, provocând un sepsis fulminant, fatal.

„Incidența antraxului uman este acum rară în Statele Unite, dar apariția animalelor la pășunat nu este neobișnuită. Oamenii expuși riscului sunt cei care manipulează animale, piei, lână și alte produse de origine animală din anumite țări străine. (Setul de caz clinic, capitolul 2.)

Infecțiile cu B. anthracis sunt inițiate de endospori. Unul introdus în organism, sunt preluați de macrofage? unde germinează în celule vegetative. „Aceștia nu ucid, ci se înmulțesc, ucigând în cele din urmă macrofagul. „Bacterii eliberate apoi intră în sânge, se reproduc rapid și secretă toxine.

Factorii primari de virulență ai B. anthracis sunt două exotoxine. Ambele toxine au o a treia componentă toxică, o proteină care leagă receptorul celular numit antigen protector, care leagă toxinele de celulele țintă și permite intrarea acestora. O toxină, toxina edemului, provoacă edem local (umflare) și interferează cu fagocitoza de către macrofage. „Altă toxină, toxina letală, vizează și ucide macrofagele, ceea ce dezactivează o apărare esențială a gazdei. În plus, capsula de B. anthracis este foarte neobișnuită. Nu este o polizaharidă, ci mai degrabă este compusă din reziduuri de aminoacizi, care din anumite motive nu stimulează un răspuns protector al sistemului imunitar. Prin urmare, odată ce bacteriile antraxului intră în sânge, ele proliferează fără nicio inhibiție efectivă până când sunt zeci de milioane pe mililitru. „Aceste populații imense de bacterii secretoare de toxine ucid în cele din urmă gazda.

Un copil bolnav

Pe măsură ce citiți această problemă, veți întâlni întrebări pe care furnizorii de asistență medicală primară și le pun atunci când rezolvă o problemă clinică. Încercați să răspundeți la fiecare întrebare în calitate de furnizor de servicii medicale.

Pe 15 februarie, Tyler, un băiețel de 3 ani, este văzut de pediatrul său pentru febră, stare generală de rău, ganglion limfatic dureros la subraț și piele care i se desprinde de pe degetul inelar stâng. Se prescrie amoxicilină.

Ce boli sunt posibile?

Tyler este supus unei biopsii exciziale a ganglionului limfatic axilar stâng atunci când febra intermitentă și ganglionul limfatic mărit persistă timp de 49 de zile. Se cultivă țesutul excizat;

o colorație Gram a bacteriilor care au crescut este prezentată în figură.

Ce teste suplimentare ai face?

Testele serologice au arătat următoarele rezultate:

Titrul anticorpilor patogeni

Bartonella	0
Ehrlichia	*0*
Francisella	*4.096*
Citomegalovirus	*0*
Toxoplasma gondii	*0*

Tyler se ameliorează după tratamentul cu ciprofloxacină.

Care este cauza infecției? Ce trebuie să știi?

PCR este utilizată pentru a confirma identificarea Francisella tularensis. Între 2 ianuarie și 8 februarie, familia lui Tyler a cumpărat șase hamsteri de la un magazin de animale de companie. Fiecare hamster a murit din cauza diareei în decurs de o săptămână de la cumpărare. Un hamster mușcă copilul de degetul inelar stâng.

Unde vei căuta sursa infecției?

5. Lucrătorii de la magazinul de animale de companie raportează un număr neobișnuit de decese în rândul hamsterilor, dar nu și al altor animale în lunile ianuarie și februarie. Alți opt clienți raportează că hamsterii lor au murit în decurs de 2 săptămâni de la cumpărare.

Liamsterii disponibili sunt negativi pentru A tularensis prin serologie și cultură. Una dintre cele două pisici ținute ca animale de companie din magazin are un test serologic pozitiv pentru F. tularenesis la un titru de 256,1. Hamsterii proveneau de la clienți care aveau animale de companie cu așternuturi neprevăzute. Care este cea mai probabilă sursă de infecție? Hamsterii provin din surse diferite, așa că probabil că nu sunt originea infecției. Testul serologic pozitiv la o pisică de companie sugerează că a infectat rozătoarele sălbatice

Bacteriile colorate Gram cultivate din ganglionii limfatici.

a infestat magazinul și a răspândit infecția la hamsteri urinând și defecând prin cuștile pentru hamsteri. Pisica infectată ar fi putut avea o boală nerecunoscută după ce a prins sau a mâncat o rozătoare sălbatică infectată.

Oficialii de sănătate publică ar trebui să fie conștienți de faptul că rozătoarele de companie ar putea fi o sursă de tularemie. Identificarea organismului este importantă deoarece este adesea rezistent la antibioticele utilizate în mod obișnuit pentru infecții cutanate și sistemice și pentru că este un potențial agent al terorismului biologic.

Sursă. Adaptat după MMWR 53(52):!202, 7 ianuarie 2005 și MMWR 54(7):170, 25 februarie 2005.

Antraxul afectează oamenii în trei forme: antraxul cutanat, antraxul gastrointestinal și antraxul inhalator (pulmonar).

Antraxul cutanat rezultă din contactul cu materialul care conține endospori de antrax. Peste 90% din cazurile naturale de antrax la oameni sunt cutanate; endosporul intră la o leziune minoră a pielii. Apare o papulă și apoi în cele din urmă vezicule, care se rup și formează o zonă deprimată, ulcerată, care este acoperită de o escară neagră (crusta), așa cum se arată în figura 23.7. (Numele antrax este derivat din cuvântul grecesc pentru cărbune.) În cele mai multe cazuri, agentul patogen nu intră în fluxul sanguin, iar alte simptome sunt limitate la o febră scăzută și stare de rău. Cu toate acestea, dacă bacteriile intră în sânge, mortalitatea fără tratament cu antibiotice poate ajunge la 20%; cu antibioticoterapie, mortalitatea este de obicei mai mică de 1%.

O formă relativ rară de antrax este antraxul gastrointestinal cauzat de ingestia de alimente insuficient gătite care conțin endospori de antrax. Simptomele sunt greață, dureri abdominale și diaree cu sânge. Leziunile ulcerative apar în tractul gastrointestinal

Figura 23.8 Degetele de la picioare ale unui pacient cu gangrenă. Această boală este cauzată de Clostridium perfringens și de alte Clostridii. Țesutul necrotic, necrotic, rezultat din circulația deficitară sau leziuni, oferă bacteriilor condiții de creștere anaerobă, care apoi distrug progresiv țesutul alăturat.

21 Cum poate fi prevenită gangrena?

variind de la gură și gât până la, în principal, intestine. Mortalitatea este de obicei mai mare de 50%.

Cea mai periculoasă formă de antrax la om este antraxul prin inhalare (pulmonar). Endosporii inhalați în plămâni au o probabilitate mare de a intra în sânge. Simptomele primelor zile ale infecției nu sunt deosebit de alarmante: febră ușoară, tuse și unele dureri în piept. Boala poate fi oprită în acest stadiu prin antibiotice, dar dacă suspiciunea de antrax nu este mare, este puțin probabil ca acestea să fie administrate. Pe măsură ce bacteriile intră în sânge și proliferează, boala progresează în 2 sau 3 zile în șoc septic care de obicei ucide pacientul în 24 până la 36 de ore. Rata mortalității este excepțional de mare, apropiindu-se de 100%.

Antibioticele sunt eficiente în tratarea antraxului dacă sunt administrate la timp. Medicamentele recomandate în prezent sunt ciprofloxacina sau doxiciclina plus unul sau doi agenți suplimentari despre care se știe că sunt activi împotriva agentului patogen. Ă dezvoltarea recentă în tratamentul antraxului inhalator simptomatic este utilizarea raxibacumabului, care inhibă formarea toxinei. Acest anticorp monoclonal sa dovedit a fi eficient în studiile pe animale. Persoanele care au fost expuse la endospori de antrax pot primi doze preventive de antibiotice pentru o perioadă de timp, ca măsură de precauție. Această perioadă de timp este de obicei destul de lungă, deoarece experiența a arătat că pot trece până la 60 de zile înainte ca endosporii inhalați să germineze și să inițieze boala activă.

Vaccinarea animalelor împotriva antraxului este o procedură standard în zonele endemice. Se utilizează o singură doză dintr-un vaccin viu eficient, atenuat, care este considerat nesigur pentru utilizare la om. Singurul vaccin aprobat în prezent pentru utilizare la om conține o formă inactivată a toxinei antigen protector și este conceput pentru a preveni intrarea celorlalte două toxine în celulele gazdei. Acest vaccin necesită o serie de șase injecții pe o perioadă de 18 luni, urmate de rapel anual. Având în vedere utilizarea recentă a antraxului ca armă a bioterorismului (vezi caseta de la pagina 654), necesitatea unui vaccin uman mai practic a devenit urgentă. Ținta este un vaccin care nu ar necesita mai mult de trei injecții și ar funcționa suficient de rapid încât să poată fi administrat după expunerea la endospori de antrax.

Diagnosticul antraxului a constat, de obicei, în izolarea și identificarea B. anthracis dintr-un specimen clinic - care este prea slab pentru detectarea focarelor de bioterorism. Un test de sânge poate detecta atât cazurile de antrax prin inhalare, cât și cazurile cutanate în decurs

de o oră. În plus, locații precum câteva unități de sortare a corespondenței sunt echipate cu senzori electronici automatizați care pot detecta imediat sporii de antrax.

VERIFICAȚI-VĂ ÎNȚELEGEREA

Este „Cum devin animale precum vitele victime ale antraxului? 23-7

Cangrenă

Dacă o rană determină întreruperea aportului de sânge, o afecțiune cunoscută sub numele de ischemie, rana devine anaerobă. Ischemia duce la necroză sau moartea țesutului. Moartea țesuturilor moi ca urmare a pierderii aportului de sânge se numește gangrenă (Figura 23.8). Aceste afecțiuni pot apărea și ca o complicație a diabetului.

Substanțele eliberate din celulele moarte și moarte oferă nutrienți pentru multe bacterii. Diverse specii din genul Clostridium, care sunt anaerobi gram-pozitivi, formatori de endospori, întâlniți pe scară largă în sol și în tractul intestinal al oamenilor și animalelor domestice, cresc cu ușurință în astfel de condiții. C. perfringens este specia cel mai frecvent implicată în cangrenă, dar în astfel de răni cresc și alte clostridii și alte câteva bacterii.

Odată ce s-au dezvoltat ischemia și necroza ulterioară cauzată de afectarea aportului de sânge, se poate dezvolta gangrena gazoasă, în special în țesutul muscular. Pe măsură ce microorganismul C. perfringens crește, ei fermentează carbohidrații în țesut și produc gaze (dioxid de carbon și hidrogen) care umflă țesutul. Bacteriile produc toxine care se deplasează de-a lungul fasciculelor musculare, ucigând celulele și producând țesut necrotic care este favorabil creșterii în continuare1. În cele din urmă, aceste toxine și bacterii intră în fluxul sanguin și provoacă boli sistemice. Enzimele produse de bacterii degradează colagenul și țesutul proteic, facilitând răspândirea bolii. Fără tratament, afecțiunea este fatală.

O complicație a avorturilor efectuate necorespunzător este invadarea peretelui uterin de către C. perfringens, care se află în tractul genital a aproximativ 5% din toate femeile. Infecția lui poate duce la cangrenă gazoasă și poate duce la o invazie a fluxului sanguin care pune viața în pericol.

Îndepărtarea chirurgicală a țesutului necrotic și amputația sunt cele mai frecvente tratamente medicale pentru gangrena gazoasă. Când gangrena gazoasă apare în regiuni precum cavitatea abdominală,